

**TRANSFORMATIONSSTADIEN BEI DER
ENTWICKLUNG N-BUTYL-N-(4-HYDROXYBUTYL)-
NITROSAMIN-INDUZierter
TRANSITIONALZELLCARCINOME
DER RATTENHARNBLASE**

Stephan Schatt

1976

Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Pathologischen Institut der Universität München
Direktor: Prof. Dr. M. Eder

TRANSFORMATIONSTADIEN BEI DER ENTWICKLUNG
N-BUTYL-N-(4-HYDROXYBUTYL)-NITROSAMIN-INDUZierter
TRANSITIONALZELLCARCINOME
DER RATTENHARNBLASE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Stephan Schatt
aus Grubweg

1976

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. A. Schauer
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. M. Eder
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung:	21. 12. 1976



Inhaltsverzeichnis

I.	Einleitung	4
II.	Material und Methodik	5
III.	Ergebnisse	7
	A) Morphologische Befunde	7
	1. Transformationsstadien in Papillomen	7
	a) Einfache und papilläre Hyperplasien	8
	b) Papillome ohne Atypie	9
	c) Papillome und papilläre Hyperplasien mit fokaler Atypie	11
	d) Papillome und papilläre Hyperplasien mit Carcinoma in situ	13
	e) Papillome und papilläre Hyperplasien mit fokal invasivem Wachstum	15
	f) Übergangsstadien	17
	g) Intraurotheliale Carcinome	18
	2. Verteilung der Transformationsstadien in den verschiedenen Versuchsgruppen	19
	3. Klassifikation der Carcinome	22
	a) Transitionalzellcarcinome	23
	b) Plattenepithelcarcinome	31
	c) Adenocarcinome	32
	d) Undifferenzierte Carcinome	33
	B) Autoradiographische Befunde	35
	1. ^3H -TdR-Index nach einstündiger radioaktiver Versuchszeit	35

2. Mitoseindex	38
IV. Diskussion	39
V. Zusammenfassung	50
VI. Literaturverzeichnis	53

I. EINLEITUNG

Enzymhistochemische Untersuchungen zur Cancerogenese an der Harnblasenschleimhaut ergaben als Frühveränderung einen präneoplastischen Aktivitätsverlust der alkalischen Phosphatase in scharf begrenzten Urothelabschnitten nach Applikation verschiedener harnblasenwirksamer Cancerogene (KUNZE, SCHAUER und CALVÖR 1969; KUNZE und SCHAUER 1971; KUNZE, SCHAUER und SPIELMANN 1971; KUNZE, SCHAUER und KRÜSMANN 1975). In der vorliegenden Untersuchungsreihe sollten morphologisch und autoradiographisch nähere Aufschlüsse über die formale Genese von N-Butyl-N-(4-hydroxybutyl)-Nitrosamin-induzierten Transitionalzellcarcinomen gewonnen werden. Es ist bekannt, daß sich Carcinome der Harnblase auf zwei verschiedenen Wegen entwickeln können. Auf die Entstehungsmöglichkeit aus präexistenten Papillomen durch eine maligne Entartung wurde bereits von ZUCKERKANDL (1910), STENIUS (1922) und CHRISTELLER (1925) aufmerksam gemacht. Auf die Entwicklung direkt aus einem Carcinoma in situ der Harnblasenschleimhaut, dem sog. intraurothelialen Carcinom, wiesen erstmals MELICOW und Mitarbeiter hin (MELICOW 1952; MELICOW und HOLLOWELL 1952)

Ziel der Untersuchungen war es, festzustellen, welcher der beiden Entstehungsmöglichkeiten die größere Bedeutung zukommt. Ferner sollten Einzelheiten über den Ablauf der malignen Entartung und über die verschiedenen induzierten Carcinomtypen im Vergleich zu den in der menschlichen Harnblase vorkommenden Formen erarbeitet werden. Durch autoradiographische Untersuchungen sollte das Proliferationsverhalten von Papillomen während des Cancerisierungsprozesses geprüft werden.

II. MATERIAL UND METHODIK

177 weibliche Wistarratten (Tierzuchtanstalt Fa. Bäumler, Wolfratshausen bei München; Ausgangsgewicht zwischen 150 und 180 Gramm) wurden zu je 5 Versuchstieren in Makrolonkäfigen gehalten und erhielten Altromin-Standardkost und Wasser ad libitum. In vier Hauptgruppen von jeweils 43 bis 45 Tieren (I - IV) wurde den Tieren N-Butyl-N(4-hydroxybutyl)-Nitrosamin (BBNA; Chemische Fabrik Schuchardt, München) in einer Dosierung von 20 mg/kg/die im Trinkwasser über 40, 80, 120 und 150 Tage (Expositionszeit) verabreicht. Nach Absetzen der Cancerogenzufuhr wurden in jeder der vier Hauptgruppen jeweils 15 Tiere nach einer Gesamtversuchsdauer von 150, 200 und 250 Tagen (Induktionszeit) durch Decapitation im Ätherrausch getötet. Eine Stunde vor der Tötung wurde allen Tieren 0,1 mCi/100g 6-³H- Thymidin (Radiochemical Centre Amersham, England; spezifische Aktivität 5 mCi/mMol) für autoradiographische Untersuchungen intraperitoneal injiziert.

Von jeder in 10 %-igem Formol für 24 Stunden fixierten Harnblase wurden nach Paraplast-einbettung 80 5 µ dicke Serien- bzw. Stufenschnitte hergestellt. Die Zahl von 80 Schnitten erwies sich für eine weitgehend vollständige Erfassung der Veränderungen und für die Beurteilung der aufeinanderfolgenden Entwicklungsstadien als ausreichend. An verschiedenen Stellen der gleichen Harnblase aufgetretene Entwicklungsstadien wurden in allen Schnitten zahlenmäßig registriert um einen annähernd quantitativen Vergleich zwischen einzelnen Tieren verschiedener Grup-

pen zu ermöglichen.

Zur Herstellung von Autoradiogrammen wurde ein Teil der histologischen Schnitte mit Strippingfilm Kodak AR 10 überzogen. Die photographische Expositionszeit betrug einheitlich 14 Tage. Danach wurden die Autoradiogramme entwickelt und fixiert (Dauer der Entwicklung: 12 Minuten; Zusammensetzung der Entwicklerlösung: 7,2 g Natriumsulfit, 3,2 ml 10 %-iges Kaliumbromid, 1,8 g Amidol, 400 ml Aqua bidest.; Dauer der Fixierung: 25-30 Minuten; Zusammensetzung des Fixierbades: 150 g Natriumthiosulfat, 10 g Kaliummetabisulfit, 500 ml Aqua bidest.). Anschließend wurden die Schnitte in der Dunkelkammer 30 Minuten fließend gewässert und mit Hämalaun (Mayer) gefärbt.

Die Bestimmung des ^3H -TdR-Index (^3H -Thymidin-Markierungsindex in %) in atypischen Urothelbezirken und Carcinomata in situ erfolgte nach unterschiedlichen Expositions- und Induktionszeiten. In atypischen Urothelbezirken wurde der ^3H -TdR-Index bei jeweils fünf Tieren der Versuchsgruppe II (Expositionszeit 80 Tage) nach einer Induktionszeit von 150 und 200 Tagen und bei fünf Tieren der Versuchsgruppe IV (Expositionszeit 150 Tage) nach einer Induktionszeit von 250 Tagen ermittelt. In Carcinomata in situ wurde der Index bei jeweils fünf Tieren der Versuchsgruppe III (Expositionszeit 120 Tage) nach einer Induktionszeit von 150 und 250 Tagen und bei neun Tieren der Versuchsgruppe II (Expositionszeit 80 Tage) nach einer Induktionszeit von 200 Tagen und bei fünf Tieren der Versuchsgruppe IV (Expositionszeit 150 Tage) nach einer Induktionszeit

von 200 Tagen ermittelt. Die Zahl DNS-synthetisierender Zellen wurde jeweils im gesamten Bereich einer Atypie bzw. eines Carcinoma in situ je nach Größe an 2 - 10 aufeinanderfolgenden Schnitten bestimmt.

Der Mitoseindex (%) wurde in atypischen Urothelbezirken bei 15, in Carcinomata in situ bei 21 Tieren bestimmt. Dabei wurden pro Tier an mehreren Schnitten zwischen 1500 und 2000 Zellen ausgezählt. Ausgewertet wurden ausschließlich Mitosen im Stadium der späten Prophase bis zur Telophase. Die Signifikanzberechnungen wurden nach dem Student-Test durchgeführt.

III. ERGEBNISSE

A) Morphologische Befunde

1. Transformationsstadien in Papillomen

Die gewählte Versuchsanordnung mit Anwendung unterschiedlich langer Expositions- und Induktionszeiten machte es möglich, die Entwicklung von Transitionalzellcarcinomen zu verschiedenen Cancerisierungszeitpunkten zu untersuchen. Dabei ließen sich mehrere Entwicklungsstadien unterschiedlicher biologischer Wertigkeit nachweisen, die nach ihrem cytologischen

und histologischen Erscheinungsbild in folgende Gruppen eingeteilt wurden:

- a) Einfache und papilläre Hyperplasien
- b) Papillome ohne Atypie
- c) Papillome und papilläre Hyperplasien mit fokaler Atypie
- d) Papillome und papilläre Hyperplasien mit Carcinoma in situ
- e) Papillome und papilläre Hyperplasien mit fokalem invasivem Wachstum
- f) Übergangsstadien
- g) Intraurotheliale Carcinome

a) Einfache und papilläre Hyperplasien

Als erstes histologisch faßbares Stadium einer Tumorentwicklung wurden umschriebene einfache Schleimhauthyperplasien beobachtet, die in der Regel aus 4 bis 10 Zellschichten bestanden. Die Urothelzellen unterschieden sich cytologisch nicht von denen der umgebenden normalen Harnblasenschleimhaut. In Harnblasen von Tieren, denen das Cancerogen für längere Zeit verabreicht worden war, waren meistens mehrere hyperplastische Urothelabschnitte an verschiedenen Stellen nachweisbar. Die Hyperplasien waren nicht toxisch bedingt und irreversibel, da sie lange Zeit nach Absetzen

der cancerogenen Substanz nachgewiesen werden konnten.

Aus den einfachen Hyperplasien entwickelten sich papilläre Hyperplasien, die durch zarte, in das Harnblasenlumen vorwachsende Stromazotten mit unterschiedlich vielen Schichten cytologisch unauffälliger Urothelzellen gebildet wurden. Neben exophytisch wachsenden papillären Hyperplasien konnte seltener ein endophytischer Typ beobachtet werden, der durch ein zapfenförmiges Vorwachsen der Zellverbände in die Tiefe charakterisiert war. Die Abgrenzung gegenüber einem infiltrativen Wachstum bereitete keine Schwierigkeiten, da Zellatypien nicht vorlagen.

b) Papillome ohne Atypie

Aus den papillären Hyperplasien entwickelten sich in allen Bezirken gutartig erscheinende Papillome. Sie bestanden aus einem verzweigten Stromabaum mit unterschiedlich dickem Urothelzellbesatz. Meist wuchsen die Papillome exophytisch und standen über einen dünnen, langen Stiel mit der Harnblasenwand in Verbindung, bzw. saßen in selteneren Fällen der Wand breitbasig auf.

Ein endophytisches Wachstum mit Eindringen der Zellverbände in die Submucosa fand sich bei den selten vorkommenden invertierten Papillomen (Abb. 1). Sie bestanden in der Regel aus schmalen, miteinander kommunizierenden, weitverzweigten, soliden Urothelzellsträngen, die meist keinen Zusammenhang mit dem überdeckenden Urothel mehr erkennen ließen. Stellenweise waren auch pseudoglanduläre Formationen mit

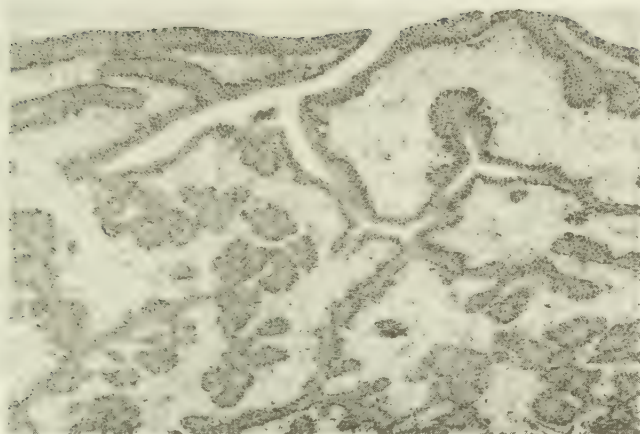


Abb. 1: Invertiertes Papillom mit Einstülpungen des Urothels in das Stroma und weitverzweigten Strängen neoplastischer Urothelzellen

Expositionszeit (BBN):	120 Tage
Gesamtversuchsdauer:	250 Tage
Vergrößerung:	75 x

Ausbildung unterschiedlich großer Hohlräume in den soliden Urothelzellverbänden erkennbar. Diese waren offensichtlich durch zentrale Nekrosen entstanden, da in den Lumina oft nekrotische Zellen nachgewiesen werden konnten. Häufig zeigten die Papillome eine meist herdförmige Plattenepithelmetaplasie, die teils mit einer ausgeprägten Hornbildung einherging. Die gutartig erscheinenden Papillome waren in der Regel nicht besonders groß, da sich meist frühzeitig atypische Urothelbezirke entwickelten.

c) Papillome und papilläre Hyperplasien mit fokaler Atypie

Mit steigender Expositions- und Induktionszeit fanden sich immer häufiger Papillome und papilläre Hyperplasien mit herdförmigen Zellatypien (Abb. 2-4). Cytologisch waren diese Atypien durch eine vermehrte Basophilie, eine Vergrößerung der Zellkerne mit un-



Abb.2: Fokal atypischer Zellbezirk innerhalb einer papillären Hyperplasie mit Vergrößerung der Zellkerne, unregelmäßigen Chromatinstrukturen und verstärkter mitotischer Aktivität.

Expositionszeit (BBN):	150 Tage
Gesamtversuchsdauer:	150 Tage
Vergrößerung:	190 x

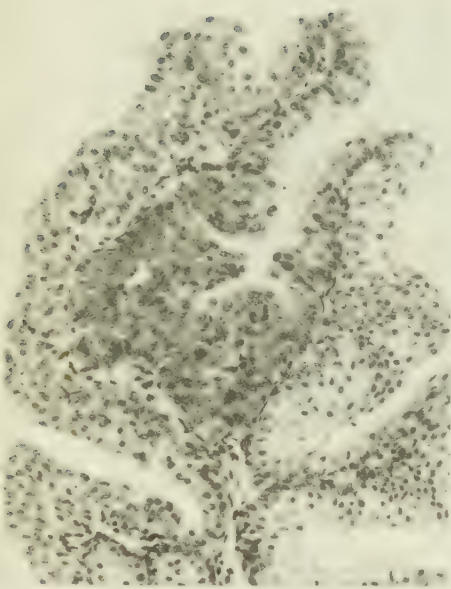


Abb. 3:

Fokale Atypie innerhalb
eines Papilloms. Atypisches
Urothel mit starker Baso-
philie des Cytoplasmas und
prominenten Nucleolen

Expositionszeit (BBN): 120 Tage
Gesamtversuchsdauer: 200 Tage
Vergrößerung: 190 x

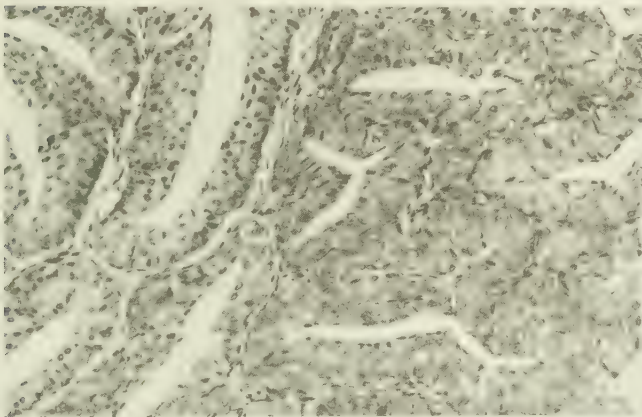


Abb. 4: Atypische Zellverbände mit stark basophilem
Cytoplasma und bläschenförmigen Kernen (rechts)

Expositionszeit (BBN): 80 Tage
Gesamtversuchsdauer: 250 Tage
Vergrößerung: 190 x

- 2 -

regelmäßigen Chromatinstrukturen, prominente Nucleolen und gesteigerte mitotische Aktivität gekennzeichnet. Die Abgrenzung gegenüber den umgebenden unauffälligen Urothelstrukturen war scharf, teilweise fand sich an der gleichen papillären Struktur ein Übergang in atypisches Urothel (Abb. 3).

Die Atypien lagen entweder im Zentrum eines Papilloms oder oberflächlich, wobei dann häufig abgeschilferte Zellen im Harnblasenlumen gefunden wurden. Meistens war nur ein einzelner atypischer Herd vorhanden, nur in größeren Papillomen entwickelten sich gelegentlich mehrere atypische Urothelbezirke nebeneinander. Sehr häufig fand sich eine Plattenepithelmetaplasie unterschiedlichen Ausmaßes, die zum Teil zu einer hochgradigen Verhornung geführt hatte. Bei oberflächlicher Lokalisation solcher Herde fanden sich manchmal das ganze Harnblasenlumen ausfüllende lamellenförmig angeordnete Hornperlen im Innern eines Papilloms.

4) Papillome und papilläre Hyperplasien mit Carcinoma in situ

Cytologische Kriterien des Carcinoma in situ waren eine gesteigerte Zellatypie mit Hyperchromasie der Kerne, stark vergrößerte, z.T. bizarre Nucleolen, ein tief basophiles Cytoplasma und eine deutlich zugunsten des Kerns verschobene Kern-Cytoplasma-Relation. Die Mitoserate war deutlich erhöht, häufig fanden sich atypische Mitosen. Histologisch war das Carcinoma in situ durch ein plumpes Vorwuchern der atypischen Zellverbände gegen das Stroma gekennzeichnet, ohne daß ein invasives Wachstum vorlag. Häufig war eine Plattenepithelmetaplasie mit unterschiedlich ausgeprägter Verhornung nachweisbar. Car-



Abb. 5: Papillom mit einem Carcinoma in situ (rechts oben)

Expositionszeit (BBN):
Gesamtversuchsdauer:
Vergrößerung:

120 Tage
200 Tage
75 x

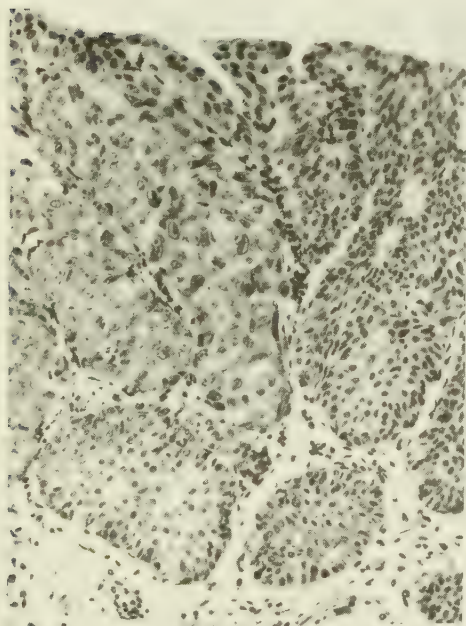


Abb. 6: Ausschnittvergrößerung aus Abb. 5. Hochgradige Zellatypie im Bereich des Carcinoma in situ (links) mit Polymorphie der Zellkerne und plumpem Vorwachsen der Zellverbände gegen das Stroma ohne Nachweis einer Invasion

Vergrößerung: 190x

cinomata in situ fanden sich am häufigsten in Papillomen, wurden jedoch auch in papillären Hyperplasien beobachtet. Sie waren wie die atypischen Herde in Papillomen entweder oberflächlich oder im Innern lokalisiert.

e) Papillome und papilläre Hyperplasien mit fokal invasivem Wachstum

Papillome, die fokal invasiv wachsende Zellverbände aufwiesen, wurden als maligne entartete Papillome bezeichnet. Die Bezeichnung maligne entartetes Papillom erscheint sinnvoll, da sie zum Ausdruck bringt, daß sich formalgenetisch das Carcinomwachstum in

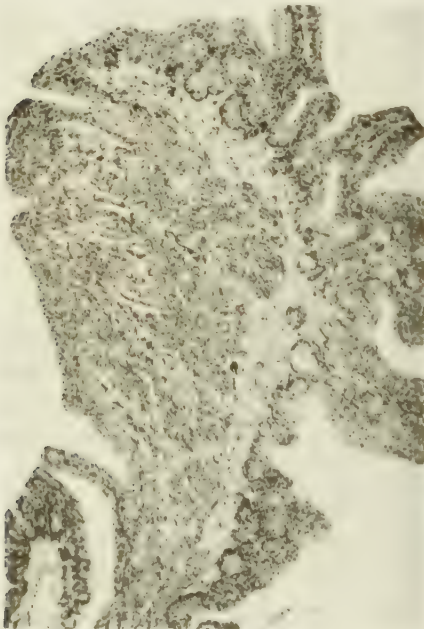


Abb. 7:

Papillom mit einem invasiv wachsenden, gut differenzierten Transitionalzellcarcinom (maligne entartetes Papillom)

Expositionszeit: 120 Tage
Gesamtversuchsdauer: 250 Tage
Vergrößerung: 75 x

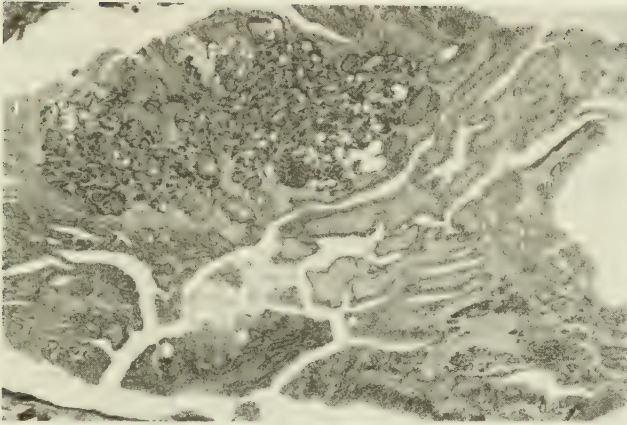


Abb. 8: Papillom mit einem fokal invasiv wachsenden
Plattenepithelcarcinom (links oben)
(maligne entartetes Papillom)

Expositionszeit (BBN):	80 Tage
Gesamtversuchsdauer:	250 Tage
Vergrößerung:	30 x

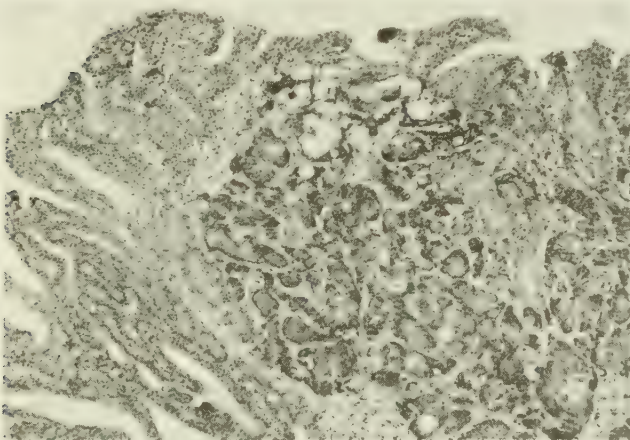


Abb. 9: Ausschnitt des in Abb. 8 gezeigten maligne
entarteten Papilloms
Vergrößerung: 75 x

einem präexistenten Papillom entwickelt hat. Ein fokal infiltratives Wachstum konnte jedoch bereits in einem wesentlich früheren Stadium der Cancergenese einsetzen, wie z.B. im Bereich papillärer Hyperplasien. Besondere Prädilektionsstellen für die Ausbildung eines invasiven Wachstums in einem Papillom waren nicht nachweisbar. Die Foci waren zentral oder oberflächlich gelegen, der Papillomstiel war nicht regelmäßig betroffen. Cytologisch fiel auf, daß die infiltrierend wachsenden Zellverbände nicht selten einen geringeren Grad der Atypie und eine niedrigere Mitoserate als die atypischen Zellen in Carcinomata in situ aufwiesen.

f) Übergangsstadien

Neben den beschriebenen, eindeutig klassifizierbaren Stadien der Tumorentwicklung unterschiedlicher biologischer Wertigkeit fanden sich auch Übergangsstadien,

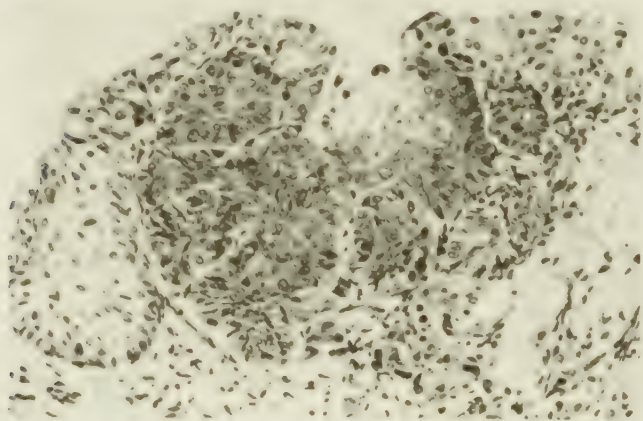


Abb. 10: Übergangsstadium eines Carcinoma in situ in ein invasives Wachstum mit beginnender Stromainfiltration (innerhalb eines Papilloms)

Expositionszeit (BBN):	150 Tage
Gesamtversuchsdauer:	150 Tage
Vergrößerung:	190 x

die eine Einordnung in das angewandte Schema nicht zuließen. Die Übergangsstadien wurden auf allen Entwicklungsstufen nachgewiesen.

g) intraurotheliales Carcinome (primäres Carcinoma in situ)

Neben der Entstehung von Transitionalzellcarcinomen durch einen über mehrere Stufen verlaufenden Prozess der malignen Entartung zunächst gutartig erscheinender Papillome konnte die Entwicklung direkt aus einem Carcinoma in situ der Harnblasenschleimhaut beobachtet werden. Während in der vorliegenden Untersuchungsreihe ein Carcinoma in situ innerhalb von Papillomen oder papillären Hyperplasien sehr häufig zu beobachten war,

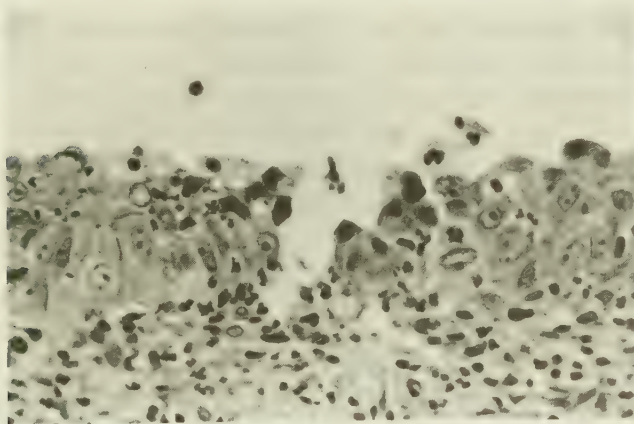


Abb. 11: Intraurotheliales Carcinom mit hochgradiger Zellatypie ohne Infiltration. Kleine Ulceration (Bildmitte) mit Desquamation von Zellen in das Harnblasenlumen. Entzündliche Infiltration der Submucosa.

Expositionszeit (BBN):	120 Tage
Gesamtversuchsdauer:	200 Tage
Vergrößerung:	190 x

kam das intraurotheliale Carcinom nur selten vor. Es wurde in allen Gruppen zusammen lediglich in vier zwölf Fällen bei sechs Tieren gefunden. Das primäre Carcinoma in situ war durch das Auftreten von Zellen mit ausgeprägten nucleären und cytoplasmatischen Abnormitäten innerhalb der normalen Grenzen der sonst unveränderten Harnblasenschleimhaut charakterisiert, deren Basalmembran stets intakt war. Die Zellkerne waren stark vergrößert, unregelmäßig in Größe und Form, meist hyperchromatisch und besaßen einen oder mehrere stark prominente Nucleolen. Das Cytoplasma war durch eine ausgeprägte Basophilie gekennzeichnet. Mitosen waren häufig und zum Teil atypisch. In einzelnen der beobachteten Zellen zeigte der Zellverband eine verminderte Adhäsivität mit Desquamation von Zellen in das Harnblasenlumen unter Ausbildung kleinster Ulcerationen.

2. Verteilung der Transformationsstadien in den verschiedenen Versuchsgruppen

Über die Verteilung aller bei den Tieren der verschiedenen Versuchsgruppen gefundenen präneoplastischen und neoplastischen Veränderungen mit den verschiedenen Transformationsstadien gibt Tab. 1 Auskunft. Aus dieser Aufstellung ergeben sich folgende Beziehungen zwischen Tumorentwicklung einerseits und Expositions- sowie Induktionszeit andererseits:

a) Mit steigender Expositionszeit von 40 auf 150 Tage in den Gruppen I - IV nahm die Gesamtzahl aller cancerogeninduzierter Veränderungen zu. In der

VERSUCHSGRUPPE I (40 Tage BBN)								
Induktions-zeit (Tage)	Tierzahl	Papilläre Hyperplasie	Papillom	Papilläre Hyperplasie mit Atypie	Papillom mit focaler Atypie	Papillom mit Ca in situ	Maligne entartetes Papillom	Invasives Carcinom
150	15	31	21	10	19	14	1	—
200	15	25	11	5	24	6	3	1
250	13	12	9	7	20	6	5	3
VERSUCHSGRUPPE II (80 Tage BBN)								
150	15	51	61	19	39	11	3	1
200	15	71	25	24	46	18	2	—
250	15	18	6	13	44	25	28	2
VERSUCHSGRUPPE III (120 Tage BBN)								
150	15	66	62	12	51	11	1	—
200	15	33	18	20	79	52	24	1
250	14	13	9	13	56	33	24	4
VERSUCHSGRUPPE IV (150 Tage BBN)								
150	15	155	133	46	104	16	4	1
200	15	48	26	61	119	58	15	3
250	15	5	10	18	76	57	45	7

Tab. 1: Verteilung präneoplastischer und neoplastischer Veränderungen mit und ohne Transformationsstadien in den verschiedenen Versuchsgruppen nach unterschiedlich langer Expositions- und Induktionszeiten

Versuchsgruppe IV, die BBNA über 150 Tage erhalten hatte und in der die Tiere anschließend sofort getötet wurden, fanden sich die meisten Veränderungen. In dieser Gruppe war nach einer Induktionszeit von 250 Tagen die Gesamtzahl der Veränderungen relativ gering, da hier die Blasen häufig vollständig durch Carcinome ausgefüllt wurden.

b) Die Multizentrität der Tumorentstehung wird durch das unabhängige Auftreten mehrerer präneoplastischer und neoplastischer Veränderungen an unterschiedlichen Stellen einer Harnblase bewiesen. Gleichzeitig beobachtete unterschiedliche Entwicklungsstadien deuten auf eine zeitliche Staffelung des Cancerisierungsprozesses hin.

c) Die Entwicklung von Atypien, Carcinomata in situ und eines fokal invasiven Wachstums ist eindeutig mit der Dauer der Expositionszeit korreliert. Während nach 40 Tagen in der Gruppe I die Veränderungen vergleichsweise selten beobachtet wurden, nahmen sie mit steigender Expositionszeit in den Gruppen II - IV bis auf 150 Tage kontinuierlich zu. Die gleiche Tendenz war bei den Carcinomen zu beobachten.

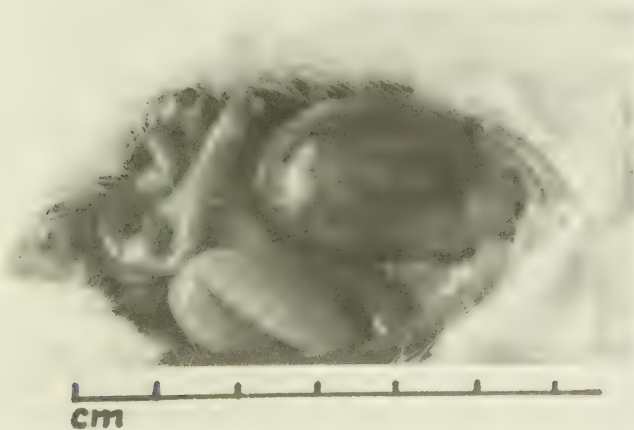
d) Es zeigte sich außerdem eine Korrelation zwischen Induktionszeit und Ausbildung der Transformationsstadien. Z.B. fand sich abhängig von der Länge der Induktionszeit von 150 - 250 Tagen eine Zunahme insbesondere der Papillome mit einem Carcinoma in situ und einem herdförmig invasiven Wachstum, sowie von Carcinomen. Die Anzahl der Papillome und der gutartig erscheinenden papillären Hyperplasien dagegen verringerte sich mit zunehmender Induktionszeit.

e) Mit 74,4 % waren die Papillome mit Transformationsstadien in allen Versuchsgruppen zusammen weitaus häufiger als Papillome ohne Atypien vertreten. 44,3 % der Papillome zeigten atypische Urothelbezirke, 20,1 % Carcinomata in situ und 10,0 % ein herdförmig invasives Wachstum. Atypische Urothelbezirke in Papillomen traten in allen Versuchsgruppen zusammen in einer Häufigkeit zwischen 41,9 % und 45,3 % auf. Prozentual fanden sich Papillome mit einem Carcinoma in situ und einem herdförmig invasiven Wachstum in den Gruppen III und IV mit 21,0 % bzw. 10,3 % zusammen etwas häufiger als in den Gruppen I und II mit 17,9 % bzw. 9,4 %.

3. Klassifikation der Carcinome

Makroskopisch konnten zwei unterschiedliche Carcinomwachstumsformen beobachtet werden. Bei dem häufiger vorkommenden exophytischen Typ stand der Tumor mit der Harnblasenwand entweder über einen dünnen bindegewebigen Stiel in Verbindung oder er saß ihr breitbasig auf. Beim seltener auftretenden endophytischen Typ lag ein tief invasives Wachstum in die Harnblasenwand vor. In manchen Fällen wurden Kombinationsformen aus beiden Wachstumstypen beobachtet.

Mit zunehmender Versuchszeit fanden sich häufig Tumoren, die die Harnblasen vollständig ausfüllten und im Extremfall zu einer Vergrößerung einer Blase auf $2.5 \times 1.5 \times 1$ cm führten. (Abb. 12). Bei Tieren mit großen Tumoren zeigte sich häufig eine Makrohämaturie, selten wurden jedoch eine Hydronephrose



oder Hydroureteren gesehen. Nierenbecken- oder Harnleitertumoren bzw. Primärtumoren in anderen Organen wurden nicht beobachtet, Fernmetastasen fanden sich nicht.

Die Klassifikation der Carcinome erfolgt in Anlehnung an DUKES und MASINA (1949), an das INSTITUTE OF UROLOGY, LONDON (1955) und an MOSTOFI (1974).

Tabelle 2 gibt einen Überblick über die prozentuale Verteilung der verschiedenen histologischen Typen.

Tab. 2: Prozentuale Häufigkeit der verschiedenen histologischen Carcinomtypen, induziert durch BBNA (klassifiziert wurden vollentwickelte Carcinome und maligne entartete Papillome)

Histologischer Typ	Häufigkeit (%)
Transitionalzellcarcinome	88.8
Plattenepithelcarcinome	5.1
Mischtyp (Transitionalzell- und Plattenepithelcarcinome)	2.8
Adenocarcinome	2.2
Undifferenzierte Carcinome	1.1

a) Transitionalzellcarcinome

Solide gut differenzierte Transitionalzellcarcinome waren durch Zellverbände charakterisiert, die in breiten Balken, Strängen oder Ballen wuchsen. Das gefäßführende Stroma war in der Regel spärlich ausgebil-

det (Abb. 13), nicht selten konnten aber auch Carcinome mit einer reichlichen Stromaentwicklung nachgewiesen werden, bei denen nur kleine Carcinomzellgruppen verstreut im Bindegewebe gefunden werden konnten (Abb. 14). Gelegentlich zeigten sich in soliden Transitionalzellcarcinomen pseudoglanduläre Strukturen, die aus Tumorarealen mit unterschiedlich grossen Hohlräumen bestanden (Abb. 15 und 16). Die Hohlräume wurden durch Urothelzellschichten begrenzt, die bei Ausbildung von Mikrozysten abgeflacht waren (Abb. 16). In den Lumina fanden sich häufig abgeschilferte und nekrotische Zellen. Das Zellbild war isomorph, die Kerne rund oder angedeutet oval und gering bis mäßig vergrößert mit einem oder mehreren prominenten Nucleolen. Die Kern-Plasma-Relation war nicht wesentlich verändert, die mitotische Aktivität gering.

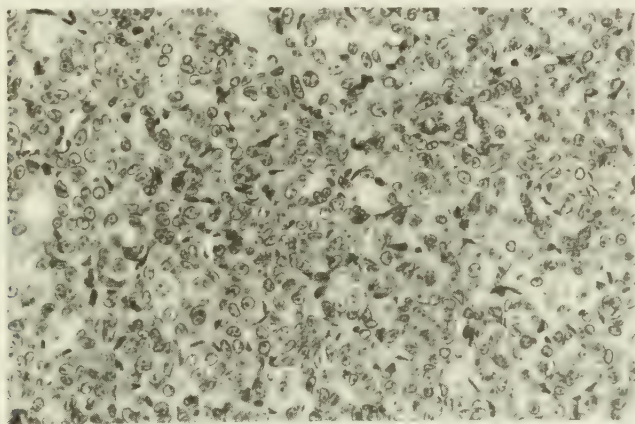


Abb. 13: Gut differenziertes solides Transitionalzellcarcinom mit minimaler Stromaentwicklung

Expositionszeit (BBN):	150 Tage
Gesamtversuchsdauer:	250 Tage
Vergrößerung:	190 x

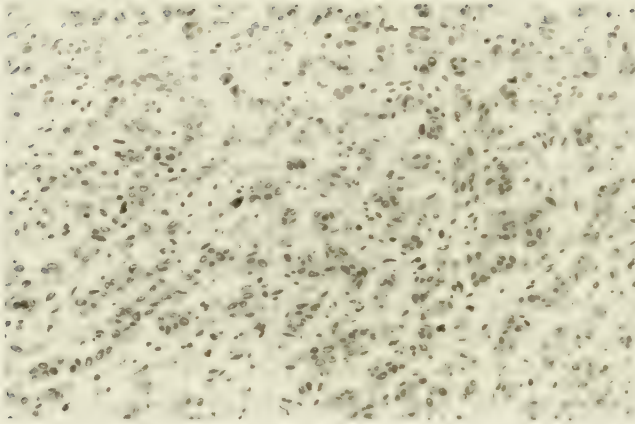


Abb. 14: Gut differenziertes solides Transitionalzellcarcinom mit starker Stromaentwicklung

Expositionszeit (BBN):	120 Tage
Gesamtversuchsdauer:	250 Tage
Vergrößerung:	190 x

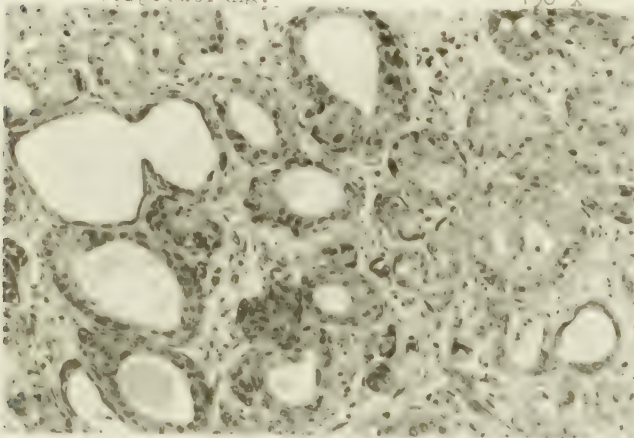


Abb. 15: Pseudoglanduläres Gewebemuster in einem Transitionalzellcarcinom mit teils beginnender Lumenbildung in soliden Zellarealen (rechts), teils zystisch erweiterten Hohlräumen (links)

Expositionszeit (EBN):	120 Tage
Gesamtversuchsdauer:	200 Tage
Vergrößerung:	190 x

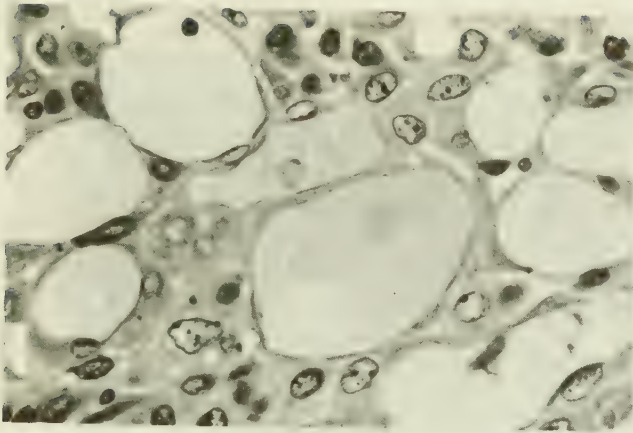


Abb. 16: Mikrozysten in einem soliden Transitionalzellcarcinom mit endothelartiger Abflachung der angrenzenden Urothelzellen

Expositionszeit (BBNA):	120 Tage
Gesamtversuchsdauer:	250 Tage
Vergrößerung:	480 x

Beim soliden gering differenzierten Typ waren der Gewebsaufbau und die Zellstruktur bereits deutlich desorganisiert, jedoch war die Abstammung von Übergangsepithelien noch erkennbar. (Abb. 17). Die Kerne waren vergrößert, unregelmäßig geformt, z.T. polymorph und zeigten klumpige Chromatinschollen mit stark vergrößerten und teilweise bizarr geformten Nucleolen. Auch Zellen mit mehreren polymorphen Kernen waren nachweisbar. Die Kern-Plasma-Relation war deutlich zugunsten des Kerns verschoben. Die Zahl der häufig atypischen Mitosen war sehr hoch.

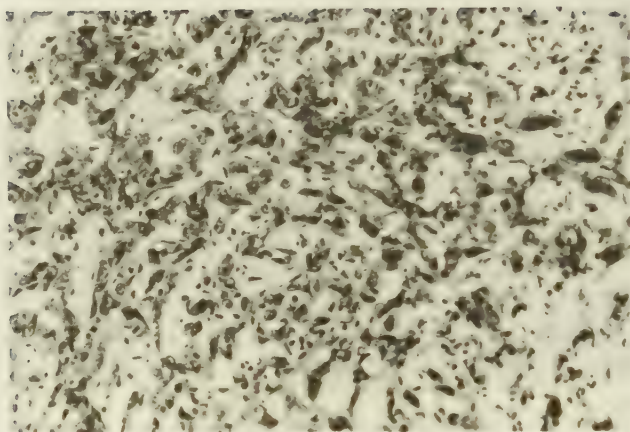


Abb. 17: Gering differenziertes Transitionalzellcarcinom

Expositionszeit (BBNA):	150 Tage
Gesamtversuchsdauer:	250 Tage
Vergrößerung:	190 x

Kennzeichen des papillären Transitionalzellcarcinoms waren papilläre Strukturen, die meist mit einem zwei bis acht Schichten dicken Zellbesatz bedeckt waren. Ein invasives Wachstum wurde nur selten beobachtet (Abb. 18). Die Zellen waren nur gering bis mäßig atypisch. Zur Abgrenzung gegenüber Papillomen diente bei fehlendem infiltrierendem Wachstum die kernatypie und die erhöhte Mitoserate. Bei Mischformen aus solid und papillär aufgebautes Carcinom konnte nicht entschieden werden, ob ein primär papillärer oder solider Typ mit sekundärer Entwicklung papillärer Strukturen vorlag.

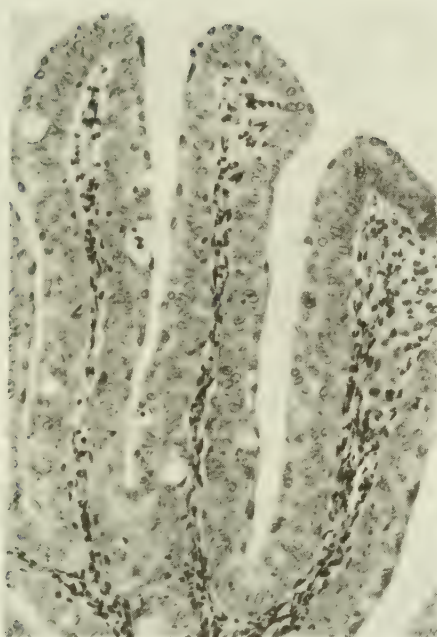


Abb. 18: Anteil eines papillären Transitionalzellcarcinoms mit mäßiger Kernatypie ohne infiltrierendes Wachstum.

Expositionszeit (BBNA):	150 Tage
Gesamtversuchsdauer:	250 Tage
Vergrößerung:	190 x

Relativ häufig fanden sich in soliden Transitionalzellcarcinomen Bezirke mit einer Platten- und Zylinderepithelmetaplasie. Die Plattenepithelmetaplasien zeigten häufig eine hochgradige Verhornung. Diese Tumoren wurden nicht als Plattenepithelcarcinome, sondern als Transitionalzellcarcinome mit Plattenepithelmetaplasie bezeichnet. Wesentlich seltener trat eine herdförmige Zylinderepithelmetaplasie mit Ausbildung glandulärer Strukturen auf. Diese bestanden aus Drüsenstrukturen, die durch eine ein- oder mehrreihige Schicht schleimbildender Zylinderzellen mit basal liegendem Kern ausgekleidet waren. Die Schleimsubstanzen fanden sich in der PAS-Färbung teils diffus feingranulär im gesamten Cytoplasma verteilt, teils waren sie bei beginnender Ausstos-

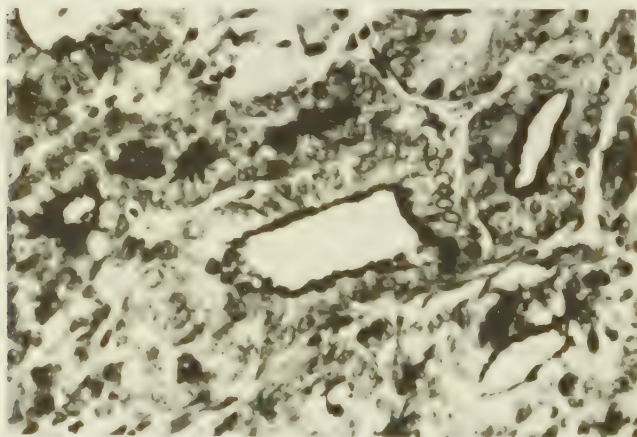


Abb. 19: Glanduläre Metaplasie in einem Transitionalzellcarcinom. Schleimsubstanzen (schwarz) vor allem in den apicalen Cytoplasmaanteilen und in den Drüsenlumina vorhanden (PAS-Färbung)

Expositionszeit (BBNA):	80 Tage
Gesamtversuchsdauer:	250 Tage
Vergrößerung:	480 x

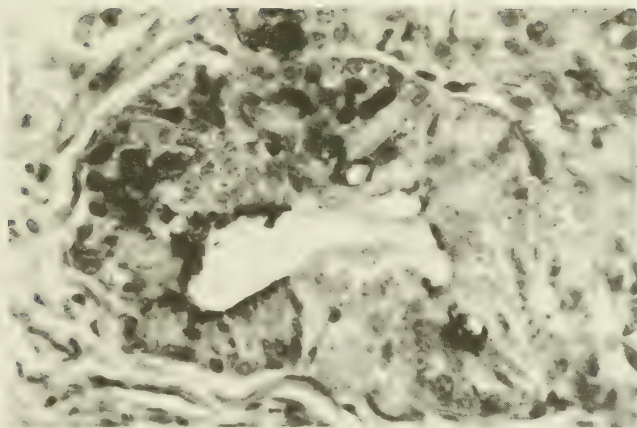


Abb. 20: Umwandlung von Übergangsepithelien (rechts)
in schleimbildende Zylinderzellen (links)

Expositionszeit (BBN):	80 Tage
Gesamtversuchsdauer:	250 Tage
Vergrößerung:	480 x

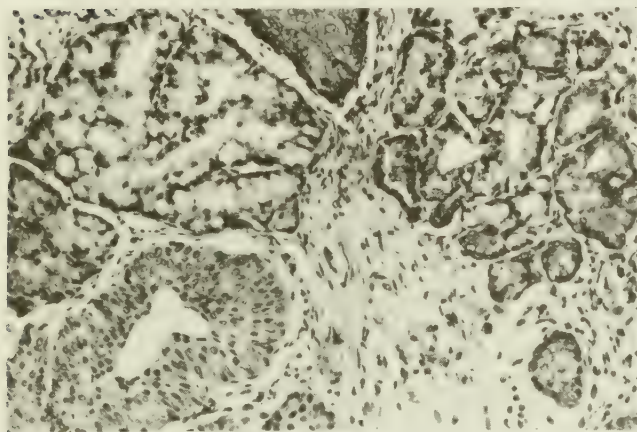


Abb. 21: Übergangsepithelcarcinom mit Urothelzell-
verbänden (links unten), Plattenepithelien
(Mitte oben) und glandulären Strukturen
mit schleimbildenden Zylinderzellen (rechts
und links oben)

Expositionszeit (BBN):	120 Tage
Gesamtversuchsdauer:	200 Tage
Vergrößerung:	190 x

sung des Schleims in das Drüsenlumen in Form von grossen Kugeln vor allem im apicalen Cytoplasma-anteil nachweisbar (Abb. 19 und 20). Gelegentlich sah man auch große, das Cytoplasma stark aufblähende Schleimkügelchen (Abb. 20 und 21). Manchmal ließ sich im Bereich pseudoglandulärer Strukturen eine Umwandlung von Übergangsepithelien in Zylinderzellen beobachten. In der PAS-Färbung zeigte sich in diesen Fällen eine starke Schleimbildung (Abb. 20). Selten fanden sich im gleichen Tumor nebeneinander Urothelzellverbände, Plattenepithelien und glanduläre Strukturen mit schleimproduzierenden Zylinderzellen (Abb. 21).

b) Plattenepithelcarcinome

Als Plattenepithelcarcinome wurden nur solche Tumoren bezeichnet, die in allen Teilen aus invasiv wachsenden Plattenepithelcarcinomverhältnissen bestanden (Abb. 22). Es fanden sich nicht verhornende und verhornende Carcinome, wobei in manchen Fällen die gesamte Harnblase von Hornmassen ausgefüllt wurde. Die Zellen waren in der Regel erheblich atypisch, die Mitoserate war stark erhöht.

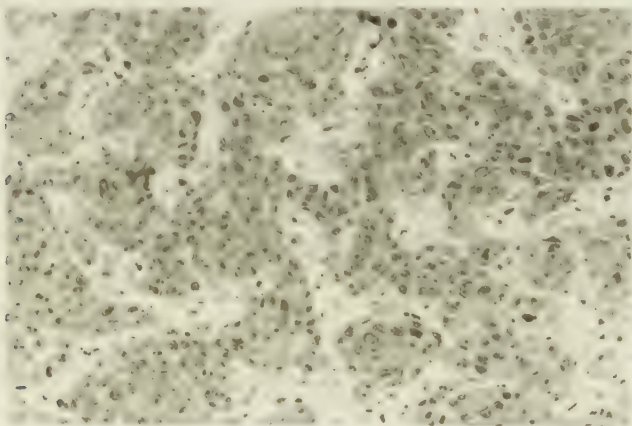


Abb. 22: Plattenepithelcarcinom mit vielen Mitosen

Expositionszeit (BEN):	150 Tage
Gesamtversuchsdauer:	250 Tage
Vergrößerung:	190 x

c) Adenocarcinome

Die selten vorkommenden Adenocarcinome bestanden aus unterschiedlich weiten, z.T. zystisch erweiterten atypischen Drüsen, die durch eine meist einreihige Schicht kubischer bis zylindrischer Zellen ausgekleidet waren (Abb. 23). Das Stroma war meist reichlich entwickelt, die Kernatypie mäßig, die Mitoserate mittelgradig erhöht.

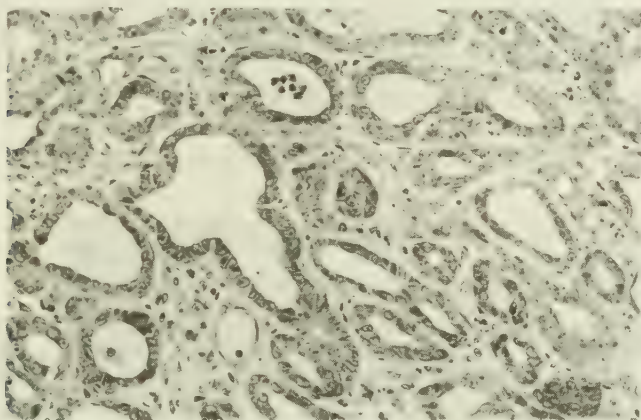


Abb. 23: Adenocarcinom mit unterschiedlich weiten
Drüsenstrukturen, ausgekleidet durch mäßig
atypische kubische bis zylindrische Zellen
Expositionszeit (BBNA): 120 Tage
Gesamtversuchsdauer: 250 Tage
Vergrößerung: 190 x

d) Undifferenzierte Carcinome

Die undifferenzierten Carcinome waren durch relativ uniforme Zellen mit kleinen rundlichen bis ovalen, chromatindichten Kernen und schmalem Cytoplasma aus gekennzeichnet (Abb. 24). Eine Abstammung der Zellverbände von Übergangsepithelien war nicht erkennbar.

Undifferenzierte Gewebsanteile waren gelegentlich auch in Plattenepithel- und Transitionalzellcarcinomen anzutreffen (Abb. 25 - 27). Sie bestanden oft aus spindeligen Zellen, die fischzugartig angeordnet waren und histologisch ein sarkomähnliches Bild boten.

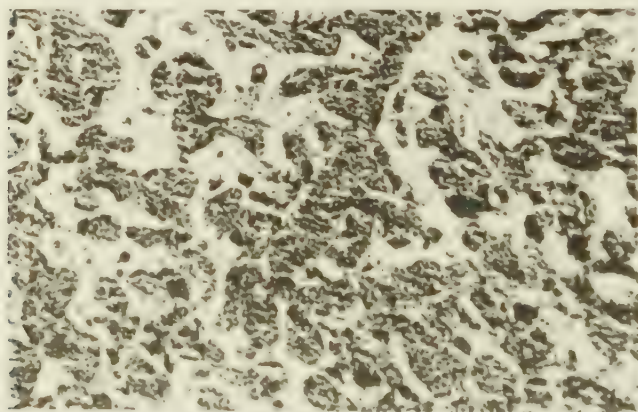


Abb. 24: Undifferenziertes Carcinom mit kleinen, relativ uniformen, chromatindichten Kernen
Expositionszeit (BBN): 150 Tage
Gesamtversuchsdauer: 250 Tage
Vergrößerung: 75 x

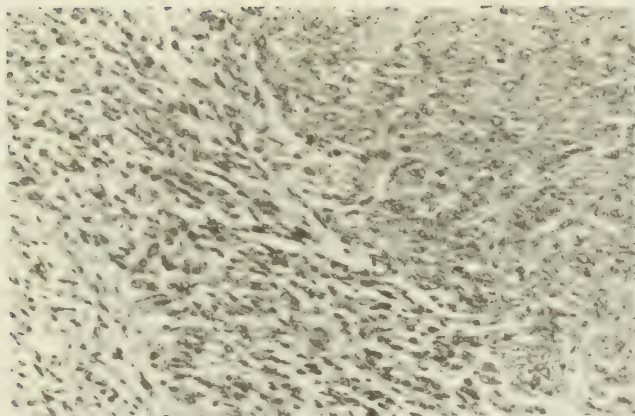


Abb. 25: Plattenepithelcarcinom mit undifferenzierten
Gewebsanteilen (links): 80 Tage
Expositionszeit (BBN): 250 Tage
Gesamtversuchsdauer: 190 x
Vergrößerung:

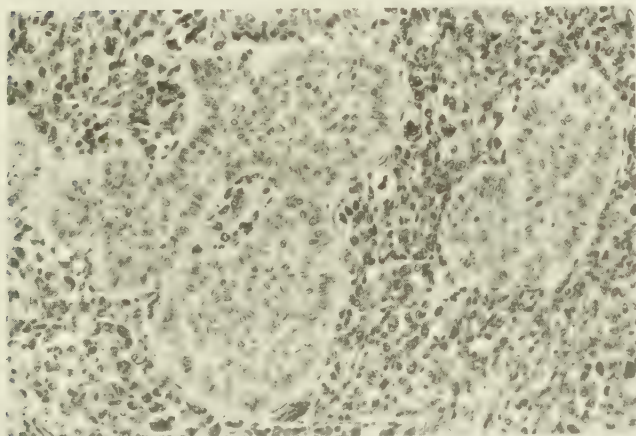


Abb. 26: Gut differenziertes Transitionalzellcar-
cinom (hellere Anteile) mit umgebenden
undifferenzierten Gewebsanteilen
Expositionszeit (BBN): 150 Tage
Gesamtversuchsdauer: 250 Tage
Vergrößerung: 190 x

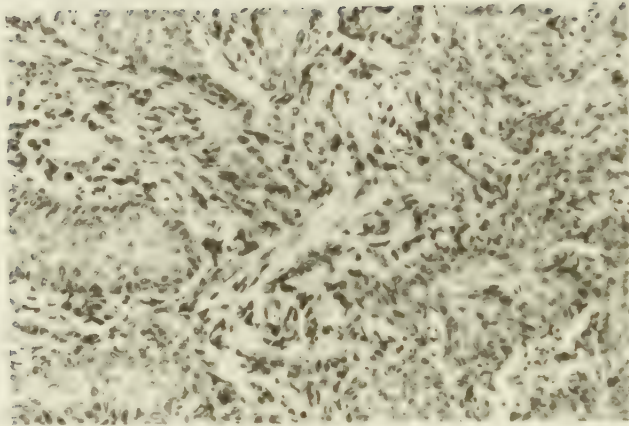


Abb. 27: Transitionalzellcarcinom mit undifferenzierter, z.T. spindelizelliger Gewebskomponente
Expositionszeit (BBN): 150 Tage
Gesamtversuchsdauer: 200 Tage
Vergrößerung: 180 x

B) Autoradiographische Befunde

1. ^3H -TdR-Index nach einstündiger radioaktiver Versuchszeit

In atypischen Urothelbezirken betrug der durchschnittliche ^3H -TdR-Index nach einer radioaktiven Versuchszeit von einer Stunde in allen Gruppen zusammen 7.6 % und in den gutartig erscheinenden Papillomstrukturen

der Umgebung 1.8 % (Abb. 28). In Atypien war der Markierungsindex somit um das 4.2-fache höher ($p < 0.001$). Die Schwankungsbreite um den Mittelwert war entsprechend den starken Markierungsunterschieden innerhalb der gleichen Atypie teilweise relativ groß. Die Proliferationsaktivität wurde durch die Länge der Induktionszeit nicht wesentlich verändert.

Proliferationsaktivität von atypischen Urothelbezirken nach unterschiedlich langer Expositions- und Induktionszeit
(Th nach Gabe von ^3H -TdR)

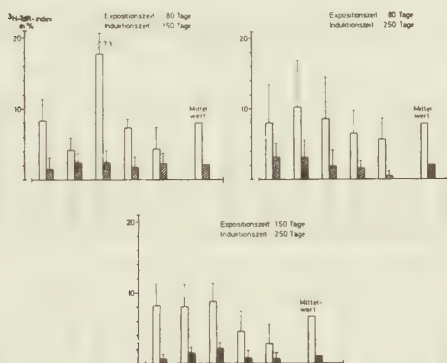


Abb. 28: ^3H -TdR-Index in atypischen Urothelbezirken (weiße Kolumnen) innerhalb von Papillomen und in benachbarten Papillomanteilen ohne Atypie (schraffierte Kolumnen) nach unterschiedlich langen Expositions- und Induktionszeiten

So war der ^3H -TdR-Index mit durchschnittlich 8.0 % bzw. 7.8 % nach einer Gesamtversuchsdauer von 150 bzw. 250 Tagen bei gleich langer Dauer der Expositionszeit von 80 Tagen etwa gleich hoch (Abb. 28). Andererseits änderte sich der ^3H -TdR-Index auch bei

einer Expositionszeitverlängerung von 80 auf 150 Tage bei gleicher Induktionszeit von 250 Tagen nicht signifikant.

In Carcinomata in situ betrug der durchschnittliche ^3H -Tdk-Index aller Versuchsgruppen 14.6 % und in benachbarten Papillomanteilen 1.9 %, d.h. es ergibt sich eine 7.5-fache hochsignifikante Steigerung ($p < 0.001$; Abb. 29). Im Vergleich zu den atypischen Urothelbezir-

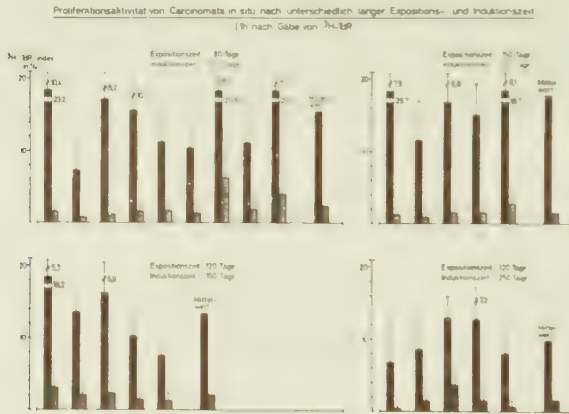


Abb. 29: ^3H -Tdk-Index in Carcinomata in situ (schwarze Kolumnen) innerhalb von Papillomen und in benachbarten Papillomanteilen ohne Atypie (schraffierte Kolumnen) nach unterschiedlich langen Expositions- und Induktionszeiten

ken war der ^3H -Tdk-Index in den Carcinomata in situ fast doppelt so hoch ($p < 0.001$). Die morphologisch gutartig erscheinenden Papillomanteile zeigten in der Umgebung von Atypien mit 1.8 % oder in der Nachbarschaft von Carcinomata in situ mit 1.9 % einen etwa gleich hohen Markierungsindex. Wie bei den Atypien

war auch bei den Carcinomata in situ keine strenge Korrelation zwischen Expositions-sowie Induktionszeit einerseits und der Höhe des ^3H -TdR-Index andererseits erkennbar. Der Markierungsindex nach einer Induktionszeit von 150 und 250 Tagen war bei gleich langer langer Expositionszeit von 120 Tagen mit 13.4 % bzw. 9.9 % nicht signifikant unterschiedlich. Die Verlängerung der Expositionszeit von 80 auf 150 Tage bei gleicher Induktionszeit von 200 Tagen führte mit einem Markierungsindex von 15.5 % bzw. 17.8 % ebenfalls zu keiner signifikanten Änderung.

2. Mitoseindex (%)

In atypischen Urothelbezirken betrug der mittlere Mitoseindex in allen untersuchten Gruppen zusammen 0.44 % (n=15) und in den umgebenden Papillomanteilen 0.102 %. In Carcinomata in situ ergab sich ein mittlerer Index von 0.77 % (n=21) und in den nicht atypischen Bezirken von 0.134 %. Die Erhöhung des Mitoseindex betrug in den Atypien das 4.3-fache und entsprach damit der Erhöhung des ^3H -TdR-Index. In den Carcinomata in situ war die Steigerung des Mitoseindex mit dem 5.7-fachen etwas geringer als die Steigerung des ^3H -TdR-Index.

IV. DISKUSSION

Bei den durchgeführten tierexperimentellen Untersuchungen zeigte sich, daß sich Transitionalzellcarcinome der Harnblase in der weit überwiegenden Mehrzahl auf dem Umweg der malignen Transformation präexistenter Papillome oder deren Vorläufern, den papillären Hyperplasien, entwickeln. Formalgenetisch erfolgt der Umschlag in ein bösartiges Wachstum nicht plötzlich, sondern schrittweise über mehrere hintereinandergeschaltete Transformationsstadien unterschiedlicher biologischer Wertigkeit.

Als erstes Stadium der Tumorentwicklung fanden sich unterschiedlich stark ausgeprägte Hyperplasien. Sie wurden tierexperimentell nach Applikation unterschiedlicher Cancerogene bei mehreren Species beschrieben. (AKAGI et al. 1973; CROFT u. BRYAN 1973; HASHIMOTO, SUZUKI u. OKADA 1974) und auch an der menschlichen Harnblase beobachtet (TEMKIN 1963; ALLEGRA, BRODERICK u. CORVESE 1972).

Aus den Hyperplasien entwickelten sich Papillome, die zwei unterschiedliche Wachstumsformen zeigten. In der Mehrheit fand sich dabei ein exophytischer Typ. Als Sonderform trat auch ein endophytischer Typ auf, wie er beim Menschen als sog. invertiertes Papillom beschrieben worden ist (POTTS und HIRST 1963; TRITES 1969; ASSOR und TAYLOR 1970; CUMMINGS 1974). 74.4 % aller beobachteten Papillome zeigten atypische Urothelbezirke, Carcinomata in situ oder ein herdförmig invasives Wachstum. Vermutlich ist der Prozentsatz von Papillomen ohne Atypie, der bei

dieser Versuchsanordnung 25.6 % betrug, nach längerer Versuchszeit bzw. nach Verabreichung einer höheren Cancerogengesamtdosis noch geringer, da in den Gruppen III und IV prozentual mehr Papillome mit Transformationsstadien als in den Gruppen I und II beobachtet wurden. Experimentell ergeben sich damit weit höhere Werte für den prozentualen Anteil maligne transformierter Papillome als bisher für den Menschen angenommen und nachgewiesen wurde. Papillome sind damit in hohem Maße als potentiell maligne zu betrachten; ob sie aber in jedem Fall zwangsläufig in ein Carcinom übergehen, ließ sich durch die angewandte Versuchsanordnung nicht abklären. Vor allem in der angloamerikanischen Literatur werden wegen dieser Unsicherheit teilweise bereits alle Papillome als papilläre Carcinome Grad I aufgefaßt, da die Dignität des einzelnen Papilloms nicht im voraus beurteilbar ist. Die prozentualen Angaben über den Anteil maligne entarteter Papillome beim Menschen sind auch in den größeren Statistiken sehr unterschiedlich und schwanken zwischen 5 und 66.7 % (ASH 1940; KRETSCHMER und STIKA 1949; DEMING 1950; LUND und LUNDWALL 1955; THOMPSON 1960; TEMKIN 1963; MILLS 1964; PYRAH, RAPER und THOMAS 1964; ÜBELHÖR 1965; LERMAN, HUTTLER und WHITMORE 1970; BETTENDORF 1974).

Die Entwicklungsstufen waren durch ihre cytologischen Eigenschaften und ihr Wachstumsmuster morphologisch gut voneinander zu unterscheiden und abgrenzbar. Aus dem Vorkommen von Übergangsstadien muß geschlossen werden, daß die maligne Entartung progredient über die verschiedenen Transformationsstadien abläuft. Die sukzessive Entwicklung einer Stufe aus der anderen

findet dabei nach einmal vollzogener Transformation unabhängig von einer weiteren Zufuhr des Cancerogens statt. Dies ergibt sich auch daraus, daß die Zahl der transformierten Papillome nach Stop der Cancerogenzufuhr in allen Versuchsgruppen zunahm. Wie lange allerdings ein jeweiliges Transformationsstadium seine biologische Wertigkeit beibehielt, ließ sich durch die angewandte Versuchsanordnung nicht abklären. Die vorliegenden Befunde sprechen gegen die These von KLOOS und STEFFEN (1951) nach der das Harnblasencarcinom "sprunghaft" aus dem "Muttergewebe" entstehe und somit nosologisch streng vom Papillom abzutrennen sei, und bestätigen die Vermutung von CHAISIELLER (1925), daß Papillome durch einen progredienten Entwicklungsprozeß maligne entarten.

Wie für die menschliche Harnblase gilt auch tierexperimentell, daß die Tumoren multizentrisch entstehen können. Der Prozentsatz multipel auftretender Tumoren schwankt dabei in verschiedenen Arbeiten zwischen 23 % und 55 % (STOLRCK 1899; TOKARO 1938; KRETSCHMER und STIKA 1949; DEMING 1950; SARAFOFF 1951; LUND und LUND+ WELL 1955; FUGH 1959; TOMPSON 1960; SELBERG 1961 und 1964; PYRAH, RAPER und THOMAS 1964; ZINGG und BUSSE 1968; LERMAN, HUTTER und WHITMORE 1970)

Im Tierversuch traten um so häufiger praeneoplastische und neoplastische Veränderungen auf, je höher die Cancerogengesamtdosis und je länger die Induktionszeit waren. In einigen Fällen war die gesamte Harnblase von multiplen, dicht beieinanderliegenden Tumoren rasenartig übersät, ein Befund, wie er beim Menschen als "Papillomatose" beschrieben worden ist.

Im Vergleich zur Carcinomentstehung über eine maligne

Transformation von Papillomen trat die Entstehung aus intraurothelialen Carcinomen zahlenmäßig stark zurück. Ähnliche Befunde sind auch an der menschlichen Harnblase erhoben worden. Seit der Erstbeschreibung durch MELICOW (1952; MELICOW und HOLLOWELL 1952) wurden zahlreiche Berichte über intraurotheliale Carcinome veröffentlicht (SCHADE und SWINNEY 1968; UTZ, HANASH und FARROW 1970). Dabei wird übereinstimmend berichtet, daß das intraurotheliale Carcinom in der Regel multifokal entsteht und signifikant häufiger in Harnblasen vorkommt, in denen sich bereits ein Carcinom entwickelt hat. Meist ist das intraurotheliale Carcinom dabei direkt in der unmittelbaren Nachbarschaft des Tumors zu finden.

Der Zeitraum, in dem sich aus einem intraurothelialen Carcinom ein invasiv wachsendes Carcinom entwickelt, scheint relativ lang zu sein. MELAMED et al. (1964) z.B. geben einen Durchschnittswert von 26 bis 33 Monaten mit Extremwerten von 8 bis 67 Monaten an. MOLONEY et al. (1974) beschrieben in Einzelfällen sogar erst nach vier bis acht Jahren vollentwickelte Carcinome. Im Vergleich dazu stellte BETTENDORF (1974) für die maligne Entartung von Papillomen eine durchschnittliche Dauer von 16.5 Monaten mit Extremwerten von 1 und 48 Monaten fest. Es werden jedoch von anderen Autoren auch Zeiträume von einem bis zu 20 Jahren angegeben (KRETSCHMER und STIKA 1949; DEMING 1950; MILLS 1964; LERMAN, HUTLER und WHITMORE 1970). Inwieweit diese Angaben jedoch eine statistisch relevante Aussage zulassen ist angesichts der unterschiedlichen Untersuchungsmethoden und Beobachtungszeiten zweifelhaft.

Durch BBNA wurden in der Harnblase der Ratte alle auch in der menschlichen Blase vorkommenden Carcinomtypen induziert. Die prozentuale Verteilung der verschiedenen Typen, die Wachstumsformen und das biologische Verhalten stimmten weitgehend überein. Dies gilt sowohl für Carcinome die durch bekannte cancerogene Noxen wie *N*-Naphtylamin, Benzidin und 4-Aminodiphenyl induziert werden, als auch für Carcinome unbekannter Ätiologie (Literaturübersicht bei TEMKIN 1963).

Wie in der menschlichen Harnblase fand sich auch im Tierversuch mit 88,6 % das Transitionalzellcarcinom bei weitem am häufigsten. Die solid wachsenden Transitionalzellcarcinome zeigten oft ein invasives Wachstum, bei den papillären Formen dagegen war die Abgrenzung gegenüber Papillomen häufig nur aufgrund der Zellatypien und der erhöhten Proliferationsaktivität möglich. Analog zu diesen tierexperimentellen Beobachtungen ist auch beim Menschen die Prognose solid wachsender Transitionalzellcarcinome deutlich schlechter als bei den papillären Übergangsepithelcarcinomen.

Viel seltener, nämlich in 5,1 %, wurden Plattenepithelcarcinome beobachtet, deren Häufigkeit beim Menschen nach verschiedenen Angaben zwischen 1,6 und 11,4 % liegt (PUGH 1959; MILLER, MITCHELL und BROWN 1969; SCHAUER et al. 1971; GUIRA 1971; COX, CASS und BOYCE 1969; MELLON 1965). Entsprechend der schlechten Prognose von Plattenepithelcarcinomen fand sich meist ein hochgradig invasives und destruierendes Wachstum.

Adenocarcinome waren in 2,2 % der Fälle nachweisbar; die Literaturangaben über die Häufigkeit in der mensch-

lichen Harnblase differieren zwischen 0,2 und 2,0 % (MILLER, MITCHELL und BROWN 1969; FUGH 1959; MELICOW 1955; GUIRA 1971; COX, CASS und BOYCE 1969; MARUCHI et al. 1974).

Undifferenzierte Carcinome zählen mit 1,1 % der Fälle wie auch beim Menschen zu den Seltenheiten. In den meisten Statistiken werden keine undifferenzierten Carcinome aufgeführt, andere geben eine Häufigkeit von 1,7 bis 5,9 % an (DUNHAM et al. 1968; GUIRA 1971; SCHAUER et al. 1971). Transitionalzell- und Plattenepithelcarcinome, die fokal undifferenzierte Partien aufwiesen wurden von undifferenzierten Carcinomen abgetrennt.

Siegelringzellcarcinome, wie sie beim Menschen vereinzelt beobachtet wurden (MOSTOFI, THOMSON und DEAN 1955), wurden im Tierexperiment nicht gefunden. Gelegentlich zeigten sich in Transitionalzellcarcinomen herdförmig schleimbildende Zellen, die jedoch nicht das typische Bild von Siegelringzellen boten. Analoge Befunde wurden auch in menschlichen Harnblasentumoren gesehen (HAMPERL und HELLWEG 1957; FORSTER und LEVINE 1963)

Die beim Menschen mit einer Häufigkeit zwischen 3 und 5 % auftretenden gut- oder bösartigen mesenchymalen Tumoren (MELICOW 1955; MOSTOFI 1968) konnten bei dieser Versuchsanordnung nicht induziert werden. In der Literatur werden dabei für den Menschen Sarkome mit einem Anteil von 0,25 bis 0,6 % angegeben (THOMPSON und COPPLidge 1959; FRANCIS 1961; DUNHAM et al. 1968), wobei am häufigsten Rhabdomyosarkome und Leiomyosarkome, seltener Fibro- bzw Spindelzellsarkome, osteogene Sarkome

und primäre maligne Lymphome beobachtet wurden.

Ob Carcinosarkome, wie sie beim Menschen gelegentlich beschrieben worden sind (DU BOSE DENT 1961; BRINTON, ITO und OLSEN 1970), tatsächlich vorkommen ist umstritten. Die vorliegenden Befunde sprechen eher gegen die Existenz echter Carcinosarkome, da sarkomähnliche Gewebeabschnitte in Transitional- und Plattenepithelcarcinomen immer die Abstammung von Carcinomanteilen erkennen ließen und damit als undifferenzierte Carcinomkomponente zu betrachten sind.

Die Beschreibung der formalen Genese der Adeno- und Plattenepithelcarcinome bereitet Schwierigkeiten, da sich in der Schleimhaut der normalen Harnblase weder Zylinder- noch Plattenepithelzellen finden. In der Literatur werden drei Hypothesen diskutiert (COPPRIDGE, ROBERTS und CULP 1951; MOSTOFI, THOMSON und DEAN 1955; SHAW, GISLASON und IMBRIGLIA 1958; ALLEN und HENDERSON 1965):

1. Nach einer "anatomischen Hypothese" sollen Adenocarcinome aus Drüsengebilde hervorgehen, wie es ALFARAKI (1962) im Trigonum beschrieben hat. Ein sicherer Nachweis dieser Drüsenstrukturen ist jedoch in der normalen Harnblasenschleimhaut nicht gelungen. Und selbst wenn diese Strukturen existieren könnte man die Entstehung von Adenocarcinomen außerhalb des Trigonum kaum erklären. Ebenso wenig wahrscheinlich ist die Vermutung, daß die Adenocarcinome von abkriessenden Prostataadrüsen im Trigonum ausgehen sollen (Literaturübersicht bei BEGG 1961).

2. Eine "entwicklungsgeschichtliche Hypothese" geht davon aus, daß Adenocarcinome aus persistierenden

Resten der Kloake entstehen. Diese Erklärung erscheint annehmbar, da sich aus der Kloake sowohl das Drüsenepithel des Enddarms als auch das Übergangsepithel eines Teils der Harnblase entwickelt. Dagegen spricht allerdings, daß bisher keine Reste von Kloakengewebe in der Harnblase gefunden werden konnten.

3. Eine "metaplastische Hypothese" vermutet eine Umwandlung von Übergangsepithel in Zylinder- bzw. Drüsenepithel, aus dem nach einer malignen Transformation Adenocarcinome entstehen sollen. Diese Theorie wird von den meisten Autoren befürwortet (PATCH und RHEA 1935; PATCH 1948; MOSTOFI 1954; MELICOW 1955; WHEELER und HILL 1954; MOSTOFI, THOMSON und DEAN 1955; JOHNSON 1957; SHAW, GISLASON und IMBRIGLIA 1958; GORDON 1963; ALLEN und HENDERSON 1965; WARD 1971). Wichtige Argumente für diese Vermutung ergeben sich aus der Tatsache, daß sich in ekstrophierten Harnblasen (GRAHAM 1942; ABESHOUSE 1943; GOYANNA, EMMETT und MC DONALD 1951) und im Urachus (BEGG 1931; WHEELER und HILL 1954; MOSTOFI, THOMSON und DEAN 1955; FISCHER 1958; THOMAS, WARD und WILLIAMS 1971) fast ausschließlich Adenocarcinome bilden, obwohl die ekstrophierte Blase (ENDERLEIN 1904; FORMIGGINI 1920; GRAHAM 1942) und der Urachus (vergl. BEGG 1931) primär durch Übergangsepithel ausgekleidet sind.

In den vorliegenden tierexperimentellen Ergebnissen fanden sich Hinweise für die Richtigkeit der metaplastischen Hypothese. Glanduläre Strukturen entwickelten sich in zwei voneinander getrennten Schritten. Im ersten Stadium entstanden in soliden Transitionalzellcarcinomen durch Nekrosen zentral gelegener Zellen Hohlräume, die ein pseudoglanduläres Gewebsbild ergaben. In einem zweiten Schritt wan-

delten sich die an die entstandenen Lumina angrenzenden Übergangsepithelien unter Ausbildung drüsig-er Strukturen in schleimbildende Zylinderzellen um. Herdförmige glanduläre Metaplasien wurden auch in Transitionalzellcarcinomen der menschlichen Harnblase beschrieben (ASH 1940; DUKES und MASINA 1949; PUGH 1959; DUKES 1959; MILLS 1964; SANDREY 1967; MOSTOFI 1968; WARD 1971). Aus diesen durch Metaplasien entstandenen Drüsenstrukturen innerhalb von Transitionalzellcarcinomen entwickeln sich offenbar die Adenocarcinome. Dies ist auch eine Erklärung dafür, daß häufig kombinierte Transitionalzell- und Adenocarcinome beobachtet werden konnten.

Während im Tierexperiment glanduläre Metaplasien nur in voll ausgebildeten Transitionalzellcarcinomen gesehen wurden, liegen ältere Berichte vor (VON BRUNN 1893; LUEBARSCH 1894; ASCHOFF 1894), nach denen sich in der menschlichen Harnblase glanduläre Strukturen auch bei länger dauernden oder rezidivierenden chronischen Entzündungen entwickeln. Als erstes bildeten sich subepitheliale, sog. v. Brunn'sche Zellnester. Analog zu den tierexperimentellen Befunden entwickelten sich in diesen Zellnestern durch Nekrosen zentral gelegene Hohlräume, eine Vermierung, die v. Brunn als Cystitis cystica bezeichnete. Im weiteren Verlauf entstand durch Metaplasie der an die Lamina angrenzenden Urothelzellen in schleimbildende Zylinderzellen die Cystitis glandularis. Dieser Entwicklungsablauf wurde von anderen Autoren bestätigt (SRNOCK und ZULMANKANDL 1927; BAYR 1929; ELLI 1931; LATCH und KENNA 1935; MOSTOFI 1954; WHEELER und HILL 1954; MOSTOFI, THOMSON und DEAN 1955; JOHNSON 1957; SHAW, GISLASON und IMBRIGLIA 1958; ALLEN und HENDERSON 1965; WARD

1971) und auch im Tierversuch am Kaninchen reproduziert (GIANI 1907).

Die Meinungen über die Rolle der Cystitis glandularis als Vorstufe von Adenocarcinomen sind in der Literatur geteilt. Während die meisten Autoren die Cystitis glandularis als fakultative Präcancerose bezeichnen (PATCH und RHEA 1935; PATCH 1948; WHEELER und HILL 1954; MOSTOFI, THOMSON und DEAN 1955; SHAW, GISLASON und IMBRIGLIA 1958; SALM 1967; SCHADE und SWINNEY 1969; PARKER 1970), lehnen einige Autoren diesen Zusammenhang mit der Begründung ab, daß die Cystitis glandularis reversibel sei (KITREDGE und BRANNAN 1959; PUGH 1959; GRIEVE 1965).

Plattenepithelcarcinome entwickelten sich tierexperimentell wie Adenocarcinome erst innerhalb voll ausgebildeter Transitionalzellcarcinome in Bezirken mit einer Plattenepithelmetaplasie. Analog läuft offensichtlich auch die Entwicklung in der menschlichen Harnblase ab, da sich auch hier in Übergangsepithelcarcinomen nicht selten herdförmige Plattenepithelmetaplasien finden (ASH 1940; DUKES und MASINA 1949; DEAN et al. 1954; PUGH 1959; MOSTOFI 1968; MILLER, MITCHELL und BROWN 1969). Leukoplakien werden von der Mehrheit der Autoren als Präcancerosen angesehen (PATCH 1948; MELICOW 1955; ABESHOUSE und TAMKIN 1956; HOLLEY und MELLINGER 1961; GILLMAN und PRATES 1962; O'FLYNN und MALLANEY 1967), jedoch findet sich in der Literatur auch die Ansicht, daß kein zwingender Zusammenhang zwischen Leukoplakie und Carcinomentstehung bestehe (RABSON 1936). Bei den tierexperimentellen Untersuchungen ergab sich kein sicherer Anhaltspunkt dafür, daß Plattenepithelcarcinome direkt aus Plattenepithelmetaplasien der Harnblasenschleimhaut entstehen.

Nicht zu verwechseln mit einem invasiv wachsenden gut differenzierten Transitionalzellcarcinom und biologisch dem exophytischen Papillom gleichzusetzen ist das sog. invertierte Papillom, das durch ein endophytisches Wachstum charakterisiert ist. Es wurde im Tierexperiment in Übereinstimmung mit den Verhältnissen an der menschlichen Harnblase nur vereinzelt beobachtet. Die erste Erwähnung und ausführliche Beschreibung dieser Sonderform von Papillomen beim Menschen stammt von PASCHKIS (1927), der sie jedoch wegen des Auftretens drüsenartiger Hohlräume als "Adenome" und "adenomähnliche Polypen mit soliden Sprossen" bezeichnete. Die tierexperimentellen Befunde lassen vermuten, daß invertierte Papillome von der Basalzellschicht abzuleiten sind und damit formalgenetisch mit den Basaliomen der Haut vergleichbar sind.

Die autoradiographischen Untersuchungen zeigten, daß sich die während der Transformation von Papillomen nachgewiesenen Stadien nicht nur durch cytologische und histologische Merkmale unterscheiden, sondern daß die Progredienz auch proliferationskinetisch an einem unterschiedlichen H-TdR-Index erkennbar ist. So wiesen atypische Urothelbezirke in Papillomen einen um das 4,2-fache und Carcinomata in situ einen bereits um das 7,5-fache höheren H-TdR-Index als die unregelmäßig morphologisch entartet erscheinenden Papillomstrukturen auf. Verglichen mit dem Urothel von Kontrolltieren, an dem ein Markierungsindex von 0.26 % ermittelt worden ist (KUNZE, SCHAUER und KRÜSMANN 1975), ist die Steigerung der Proliferationsaktivität sogar noch wesentlich größer. Der etwa gleich

hohe ^3H -TdR-Index in den umgebenden, gutartig erscheinenden Papillomanteilen spricht für ihre biologische Gleichwertigkeit auch hinsichtlich der Proliferationskinetik, gleichgültig, ob sie an atypische Herde (1.8 %) oder Carcinomata in situ (1.9 %) angrenzten. Der zunehmenden Steigerung des ^3H -TdR-Index in den Transformationsstadien liegt wahrscheinlich eine Vergrößerung des "proliferating pool" (p-compartment) zugrunde, nachdem eine Verkürzung der Generationszeit wahrscheinlich nicht vorliegt (KUNZE, SCHAUER, FISCHER und MAYER 1976).

Weitere Aufschlüsse über den schrittweise progredient ablaufenden Transformationsprozeß des Urothels sind von kontinuierlichen bioptischen Verlaufsuntersuchungen des gleichen Papilloms bei größeren Laboratoriumstieren, deren Harnblase cystoskopiert und bei denen mehrfach Biopsiematerial entnommen werden kann, zu erwarten.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Tierexperimentell wurde die Entwicklung von Transitionalzellcarcinomen morphologisch und autoradiographisch untersucht. 177 weibliche Wistarratten erhielten in verschiedenen Gruppen das harnblasenwirksame Cancerogen N-Butyl-N-(4-hydroxybutyl)-Nitrosamin (BBNA) im Trinkwasser (20 mg/kg/die) 40, 80, 120 und 150 Tage lang verabreicht. Nach unterschiedlich langen Absetzungszeiten wurden die Tiere nach 150, 200 und 250 Tagen getötet.

Die morphologischen Untersuchungen zeigten, daß der bei weitem größte Teil der induzierten Harnblasencarcinome über eine maligne Entartung von Papillomen bzw. papillären Hyperplasien entstand. Die maligne Entartung erfolgte dabei nicht plötzlich, sondern die Entwicklung verlief schrittweise progredient über verschiedene, hintereinander geschaltete Transformationsstadien unterschiedlicher biologischer Wertigkeit. Als erstes Transformationsstadium traten in Papillomen oder papillären Hyperplasien fokale, scharf begrenzte atypische Urothelbezirke auf. Aus den Atypien entstanden unter erheblicher Steigerung des Malignitätsgrades Carcinomata in situ, die schließlich in ein fokal invasives Wachstum übergingen. Mit zunehmender Expositions- und Induktionszeit stieg der prozentuale Anteil von Papillomen mit Transformationsstadien kontinuierlich an. 74,4 % aller Papillome wiesen Transformationsstadien auf, 25,6 % waren in allen Bereichen ohne Atypie. Daraus geht hervor, daß Papillome in hohem Maß als potentiell maligne zu betrachten sind.

Das in der Harnblase der Ratte induzierte Carcinom-spektrum umfasste alle auch beim Menschen vorkommenden Typen. Darüber hinaus ergab sich eine weitgehende Übereinstimmung in der prozentualen Häufigkeit der verschiedenen Carcinomtypen, ihren Wachstumsformen und ihrem biologischen Verhalten. Mit 88,8 % fanden sich unterschiedlich differenzierte solide und papilläre Transitionalzellcarcinome bei weitem am häufigsten. Verhornende und nicht verhornende Plattenepithelcarcinome wurden in 5,1 %, Adenocarcinome in 2,2 % und undifferenzierte Carcinome in 1,1 % der Fälle registriert. In 2,8 % der Carcinome fand sich ein Mischtyp mit Übergangsepithel- und Plattenepitheldifferenzierung.

Formalgenetisch entstanden die Adeno- und Plattenepithelcarcinome aus entsprechenden Metaplasien in - innerhalb voll ausgebildeter Transitionalzellcarcinome. Hinweise auf die Entwicklung von Adenocarcinomen aus einer Cystitis glandularis und von Plattenepithelcarcinomen aus einer Leukoplakie fanden sich nicht.

Die autoradiographischen Untersuchungen ergaben in den atypischen Urothelbezirken innerhalb von Papillomen einen um das 4,2-fache und in den Carcinomata in situ einen um das 7,5-fache höheren ^3H -TdR-Index als in den jeweils umgebenden gutartig erscheinenden Papillomanteilen. Die Dauer der Expositions- und Induktionszeit hatte keinen signifikanten Einfluß auf die Höhe der Proliferationsaktivität in den Transformationsstadien. Die Papillomanteile ohne Atypie zeigten einen etwa gleich hohen ^3H -TdR-Index, gleichgültig ob sie an atypische Urothelbezirke oder Carcinomata in situ angrenzten.

Die Untersuchungen haben gezeigt, daß durch BBNA im Tierexperiment die in der menschlichen Harnblase vorkommenden Veränderungen gut reproduziert werden können. Das angewandte Cancerisierungsmodell scheint deshalb für die Gewinnung von Erkenntnissen über die Tumorentstehung beim Menschen sehr geeignet.

VI. LITERATURVERZEICHNIS

ABESHOUSE, B.S.: Exstrophy of the bladder, complicated by adenocarcinoma of the bladder and renal calculi

J. Urol. 49, 259-289 (1943)

ABESHOUSE, B.S., TAMKIN, L.H.: Leukoplakia of the renal pelvis and the bladder

J. Urol. 76, 330-337 (1956)

AKAGI, G., AKAGI, A., KIMURA, M., OTSUKA, H.: Comparison of bladder tumors induced in rats and mice with N-butyl-N-(4-hydroxybutyl)-nitrosamine

Gann 64, 331-336 (1973)

ALBARRAN, J.: Les tumeurs de la vessie

G. Steinheil, Paris 1892

ALLEGRA, S.R., BRODERICK, P.A., CORVESE, N.L.: Cytologic and histogenetic observations in well differentiated transitional cell carcinoma of bladder

J. Urol. 107, 777-782 (1972)

ALLEN, T.D., HENDERSON, B.W.: Adenocarcinoma of the bladder

J. Urol. 93, 50-56 (1965)

ASCHOFF, L.: Ein Beitrag zur normalen und pathologischen Anatomie der Schleimhaut der Harnwege und ihrer drüsigen Anhänge

Virchows Arch. path. Anat. 138, 119-161 (1894)

ASH, J.E.: Epithelial tumors of the bladder

J. Urol. 44, 135-145 (1940)

ASSOR, D., TAYLOR, J.N.: Inverted papilloma of the bladder

J. Urol. 104, 715-717 (1970)

BAYER, R.: Ein schleimbildendes Cystadenom der Harnblase

Virchows Arch. path. Anat. 196, 350-370 (1904)

BEGG, C.: The colloid adenocarcinomata of the bladder vault arising from the epithelium of the urachal canal: with a critical survey of the tumours of the urachus

Brit. J. Surg. 18, 422-466 (1931)

BETTENDORF, M.: 630 Biopsien von Harnblasentumoren aus pathologisch-anatomischer Sicht unter besonderer Berücksichtigung der Dignität von Harnblasenpapillomen

Urologe A, 13, 56-58 (1974)

BRINTON, J.A., ITO, Y., OLSEN, B.S.: Carcinosarcoma of the urinary bladder

Cancer 25, 1183-1186 (1970)

VON BRUNN, A.: Über drüsenähnliche Bildungen in der Schleimhaut des Nierenbeckens, des Ureters und der Harnblase beim Menschen

Arch. mikroskop. Anat. 41, 294-303 (1893)

CHRISTELLER, E.: Pathologie und pathologische Anatomie der Geschwülste der Harnblase

Zschr. Urol. 19, 103-117 (1925)

COFFRIDGE, W.M., ROBERTS, L.C., CULP, D.A.: Glandular tumors of the bladder

J. Urol. 65, 540-549 (1971)

COX, C.E., CASS, A.S., BOYCE, W.H.: Bladder cancer: a 26-year review

J. Urol. 101, 550-558 (1969)

CROFT, W.A., BRYAN, G.T.: Production of urinary bladder carcinomas in male hamsters by N-4-(5-nitro-2-furyl)-2-thiazolyl formamide, N-4-(5-nitro-2-furyl)-2-thiazolyl-acetamide or formic acid 2-4-(5-nitro-2-furyl)-2-thiazolyl hydrazide

J. Nat. Cancer Inst. 51, 941-949 (1973)

CUMMINGS, R.: Inverted papilloma of the bladder

J. Path. 112, 225-227 (1974)

DEAN, A.L., MOSTOFI, F.K., THOMSON, R.V., CLARK, M.L.: A restudy of the first fourteen hundred tumors in the bladder tumor registry, armed forces institute of pathology

J. Urol. 71, 571-590 (1954)

DEMING, C.L.: The biological behaviour of transitional cell papilloma of the bladder

J. Urol. 63, 815-820 (1950)

DRUCKREY, H., PREUSSMANN, R., SCHMÄHL, D., MÜLLER, M.:
Erzeugung von Blasenkrebs an Ratten mit N,N- Dibutyl-
nitrosamin

Naturwissenschaften 49, 19 (1962)

DRUCKREY, H., PREUSSMANN, R., IVANKOVIC, S., SCHMIDT,
C.H., MELNELL, H.D., STAHL, K.W.: Selektive Erzeugung
von Blasenkrebs an Ratten durch Dibutyl- und N-Butyl-
N-butanol(4)- nitrosamin

Zschr. Krebsforsch. 66, 280-290 (1964)

DU BOSE DENT, E.: Carcinosarkoma ("collision tumour")
of the urinary bladder

J. Urol. 85, 104-108 (1961)

DUKES, C.E., MASINA, F.: Classification of epithelial
tumours of the bladder

Brit. J. Urol. 21, 273-295 (1949)

DUKES, C.E.: Tumours of the bladder

D.M. Wallace, Livingstone, Edinburgh and London 1959

DUNHAM, L.J., RABSON, A.S., STEWART, H.L., FRANK, A.S.,
YOUNG, J.L.: Rates, interview and pathology study of
cancer of the urinary bladder in New Orleans, Louisiana

J. Nat. Cancer Inst. 41, 683-687 (1968)

ENDERLEIN, E.: Zur Histologie der Schleimhaut der ek-
strophisierten Blase

Verh. Dtsch. path. Ges. 7, 167-170 (1904)

FISCHER, E.R.: Transitional cell carcinoma of the
urachal apex

Cancer 11, 245-249 (1958)

FORMIGGINI, B.: Contributo allo studio istologico
della mucosa vesicale ectopica

Riv. med. 36, 252-254 (1920)

FORSTER, E.A., LEVINE, A.J.: Mucin production in
metastatic carcinomas

Cancer 16, 506-509 (1963)

FRANCIS, R.R.: Carcinoma of the bladder

J. Urol. 85, 552-555 (1961)

GIANI, R.: Neuer experimenteller Beitrag zur Ent-
stehung der Cystitis cystica

Beitr. path. Anat. 42, 1-22 (1907)

GILLMAN, J., PRATES, M.D.: Histological types and
histogenesis of bladder cancer in the Portuguese
East African with special reference to bilharzial
cystitis

Acta Univ. internat. Europ. 18, 560-574 (1962)

GORDON, A.: Intestinal metaplasia of the urinary
tract epithelium

J. Path. Bact. 85, 441-444 (1963)

GOYANNA, R., EMMETT, J.L., MC DONALD, J.R.: Ex-strophy of the bladder complicated by adenocarcinoma

J. Urol. 65, 391-400 (1951)

GRAHAM, N.H.: Extopia vesicae complicated by adenocarcinoma: with review of literature

Brit. J. Surg. 30, 23-32 (1942)

GRIEVE, J.: Contrasting cases of cystitis cystica

Brit. J. Urol. 37, 157-159 (1965)

GUIRA, A.C.: Bladder carcinoma in rubber workers

J. Urol. 106, 548-552 (1971)

HAMPERL, H., HELLWEG, G.: On mucoepidermoid tumors of different sites

Cancer 10, 1187-1192 (1957)

HASHIMOTO, Y., SUZUKI, K., OKADA, M.: Induction of urinary bladder tumors by intravesicular instillation of Butyl(4-hydroxybutyl)nitrosamine and its principal urinary metabolite, Butyl(3-carboxypropyl)nitrosamine in rats

Gann 65, 69-73 (1974)

HOLLEY, P.S., MELLINGER, G.T.: Leukoplakia of the bladder and carcinoma

J. Urol. 86, 235-241 (1961)

HÜCKEL, R.: Die Gewächse der ableitenden Harnwege
(Nierenbecken, Harnleiter und Blase)
in: Handbuch der speziellen Pathologischen Anatomie
und Histologie

Springer-Verlag, Berlin- Heidelberg- New York, 1934

INSTITUTE OF UROLOGY, LONDON: The classification of
tumours of the bladder

Broadshett No. 1, London Univ. 1955

JOHNSON, F.R.: Some proliferative and metaplastic
changes in transitional epithelium

Brit. J. Urol. 29, 112-120 (1957)

KITTREDGE, W.E., BRANNAN, W.: Cystitis glandularis

J. Urol. 81, 419-430 (1959)

KLOOS, K., STEFFEN, J.: Histologische und cytolo-
gische Untersuchungen an Fibroepitheliomen der Harn-
blase

Zschr. Krebsforsch. 57, 577-613 (1951)

KRETSCHMER, H.L., STIKA, E.A.: Papilloma of the
bladder

J. Amer. Med. Ass. 141, 1039-2041 (1949)

KUNZE, E., SCHAUER, A., CALVÖR, R.: Zur Histo-
chemie von Harnblasenpapillomen der Ratte, in-
duziert durch Dibutylnitrosamin

Naturwissenschaften 56, 639 (1969)

KUNZE, E., SCHAUER, A.: Enzymbiochemische und autoradiographische Untersuchungen an Dibutyl-nitrosamin-induzierten Harnblasenpapillomen der Ratte

Z. Krebsforsch. 74, 146-160 (1971)

KUNZE, E., SCHAUER, A., SPIELMANN, J.: Autoradiographische Untersuchungen über den RNS-Stoffwechsel während der Entwicklung von Dibutylnitrosamin-induzierten Harnblasentumoren der Ratte

Z. Krebsforsch. 77, 236-248 (1971)

KUNZE, E., SCHAUER, A., SCHATT, S.: Morphologie und Proliferationskinetik der Entwicklungsstadien von Harnblasentumoren der Ratte

Verh. Dtsch. Ges. Path. 58, 508 (1974)

KUNZE, E., SCHAUER, A., KRÜSMANN, G.: Focal loss of alkaline phosphatase and increase of proliferation in preneoplastic areas of the rat urothelium after administration of n-butyl-N-(4-hydroxybutyl)-nitrosamine and n-(4-(5-nitro-2-furyl)-2-thiazolyl)formamide

Z. Krebsforsch. 84, 143-160 (1975)

KUNZE, E., SCHAUER, A., FISCHER, N., MAYER, U.: Unveröffentlicht

LERMAN, R.I., HUTTLER, R.V.P., WHITMORE, W.F.: Papilloma of the urinary bladder

Cancer 25, 333-342 (1970)

LUBARSCH, O.: Über Cysten der ableitenden Harnwege
Arch. mikrosk. Anat. 41, 303-323 (1893)

LUND, F., LUNDWALL, F.: Papillomas of the urinary
bladder

Acta Path. Scand. Suppl. 105, 118-134 (1955)

MARUCHI, N., FARROW, G.M., KURLAND, L.T., ELVEBACK,
L.R.: Cancer of the bladder in Rochester, Minnesota
Amer. J. Epidemiol. 19, 265-272 (1974)

MELAMED, M.R., VOUTSA, N.G., GRABSTALD, H.: Natural
history and clinical behaviour of in situ carcinoma
of the human urinary bladder

Cancer 17, 1533-1545 (1964)

MELICOW, M.M., HOLLOWELL, J.W.: Intraurothelial
cancer, carcinoma in situ, Bowen's disease of the
urinary system: discussion of thirty cases

J. of Urology 68, 763-772 (1952)

MELICOW, M.M.: Tumours of the urinary bladder: a
clinico-pathological analysis of over 2500 speci-
mens and biopsies

J. Urol. 74, 498-521 (1955)

MILNER, A., MITCHELL, J.P., BROWN, N.J.: The Bristol
bladder tumour registry

Brit. J. Urol. (Suppl) 41, 1-64 (1969)

MILLS, K.L.G.: The clinical course of 234 neoplasms of the bladder in north-east Scotland

Brit. J. Urol. 36, 204-210 (1964)

MOLONEY, P.J., ELLIOT, G.B., MC LAUGHIN, M., SINCEAIR, A.B.: In situ transitional carcinoma and the non-specifically inflamed contracting bladder

J. Urol. 111, 162-164 (1974)

MOSTOFI, F.K.: Potentialities of bladder epithelium

J. Urol. 71, 705-714 (1954)

MOSTOFI, F.K., THOMSON, R.V., DEAN, A.L.: Mucous adenocarcinoma of the urinary bladder

Cancer 8, 741-758 (1955)

MOSTOFI, F.K.: Pathological aspects and spread of carcinoma of the bladder

Amer. J. Med. Ass. 206, 1764-1771 (1968)

MOSTOFI, F.K.: Histological typing of urinary bladder tumours

International histological classification of tumours
No. 10

World Health Organisation, Geneva, 1974

O'FLYNN, J.D., MULLANEY, J.: Leukoplakia of the bladder. A report on 20 cases, including 2 cases progressing to squamous cell carcinoma

Brit. J. Urol. 39, 461-471 (1967)

PARKER, C.: Cystitis cystica and glandularis, a study of 40 cases

Proc. Roy. Soc. Med. 63, 239-241 (1970)

PASCHKIS, R.: Über Adenome der Harnblase

Zschr. Urol. Chir. 21, 315-325 (1927)

PATCH, F.S., RHEA, L.J.: Genesis and development of Brunn's nests and their relationship to cystitis cystica, cystitis glandularis and primary adenocarcinoma of the bladder

Canad. Med. Ass. J. 33, 597-606 (1935)

PATCH, F.S.: Epithelial metaplasia of the urinary tract

J. Amer. Med. Ass. 136, 824-827 (1948)

POTTS, I.F., HIRST, E.: Inverted papilloma of the bladder

J. Urol. 90, 175-179 (1963)

PUGH, R.C.B.: The pathology of bladder tumors

in: Tumors of the bladder

Ed. Wallace, D.M.

The Williams and Wilkins Co. (Baltimore), E. and S. Livingstone (Edinburgh) 1959.

TYRAH, L.N., RAUER, F.F., THOMAS, G.M.: Report of a fallon-up of papillary tumours of the bladder

Brit. J. Urol. 36, 14-25 (1964)

RAESON, S.M.: Leukoplakia and carcinoma of the urinary bladder

J. Urol. 35, 321-341 (1936)

SALM, R.: Neoplasia of the bladder and cystitis cystica

Brit. J. Urol. 39, 67-72 (1967)

SANDREY, J.G.: Adenocarcinoma of the bladder

Brit. J. Urol. 39, 513-514 (1967)

SARAFOFF, D.: Über Papillomatosis des Nierenbeckens und der Blase

Zschr. Urol. 44, 345-355 (1951)

SCHADE, R.O.K., SWINNEY, J.: Pre-cancerous changes in the bladder epithelium

Lancet II, 943-946 (1968)

SCHAUER, A., KUNZE, E., KRÜSMANN, G., SPIELMANN, J.: Vergleichende enzymhistochemische und autoradiographische Untersuchungen über das biologische Verhalten menschlicher und tierischer Harnblasentumoren

Verh. Dtsch. Ges. Path. 55, 577-582 (1971)

SELBERG, W.: Die Kanzerisierung des Urothels beim Harnblasencarcinom

Verh. Dtsch. Ges. Path. 45, 197-201 (1961)

SELBERG, W.: Zur Morphologie der Harnblasencarcinome unter besonderer Berücksichtigung ihrer örtlichen Ausbreitung

Urologe 3, 72-79 (1964)

SHAW, J.L., GISLASON, G.J., IMBRIGLIA, J.E.:
Transition of cystitis glandularis to primary
adenocarcinoma of the bladder

J. Urol. 79, 815-822 (1958)

STENIUS, F.: Studien über Pathologie und Klinik
der Papillome und Carcinome der Harnblase

zitiert nach HÜCKEL (1934)

STÖRCK, O.: Beiträge zur Pathologie der Schleimhaut der harnleitenden Wege

Beitr. path. Anat. 26, 367-445 (1899)

STÖRCK, O., ZUCKERKANDL, O.: Über Cystitis glandularis und den Drüsenkrebs der Harnblase

Zschr. Urol. 1, 1-41 (1907)

TEMKIN, J.S.: Industrial bladder carcinogenesis

Pergamon Press, Oxford, London, New York, Paris
(1963)

THOMAS, D.G., WARD, A.M., WILLIAMS, J.L.: A study
of 52 cases of adenocarcinoma of the bladder

Brit. J. Urol. 43, 4-11 (1971)

THOMPSON, I.M., COPPRIDGE, A.J.: Bladder sarcoma
J. Urol. 82, 329-332 (1959)

THOMPSON, N.: Bladder papilloma
Brit. J. Surg. 47, 419-424 (1960)

TOKARO, Y.: Zur Frage des Wachstumsgeschehens der
Schleimhautpapillomatose der Harnwege sowie der Gal-
lenblase
Gann 32, 185-190 (1938)

TRITES, A.E.W.: Inverted urothelial papilloma: re-
port of two cases
J. Urol. 101, 216-219 (1969)

ÜFELHÖR, R.: Eine 16-Jahres-Statistik des Blasencar-
cinoms
klin. Med. 20, 480-493 (1965)

UTZ, D.C., HANASH, K.A., FARROW, G.M.: The plight
of the patient with carcinoma in situ of the blad-
der
J. Urol. 103, 160-164 (1970)

WARD, A.M.: Glandular neoplasia within the urinary
tract. The etiology of adenocarcinomas of the uro-
thelium with a review of the literature. I. Intro-
duction: The origin of glandular epithelium in the
renal pelvis, ureter and bladder
Virchows Arch. Abt. A Path. Anat. 352, 296-311 (1971)

WHEELER, J.D., HILL, W.T.: Adenocarcinoma involving
the urinary bladder

Cancer 7, 119-135 (1954)

ZINGG, E.J., BÜSSER, E.: Klinik des Blasenpapilloms
Urologe 7, 82-88 (1968)

ZUCKERKANDL, O.: Blasengeschwülste
Wien. med. Wschr. 60, 441-448 (1910)

Herrn Prof. Dr. A. Schauer danke ich für die Überlassung des Themas und seine lebenswürdige Unterstützung.

Besonders verbunden bin ich Herrn Priv.Do. Dr. E. Kunze für die ungewöhnlich gute Zusammenarbeit und seine tatkräftige Unterstützung bei allen anfallenden Problemen.

Die Arbeit wurde mit Mitteln der Deutschen Forschungsgemeinschaft (SFB 51) und der Curt-Bohnewand-Stiftung (München) unterstützt.

LEBENS LAUF

1. Angaben zur Person

Name:	Schatt, Stephan
Geburtsdatum:	19. 10. 1948 in Grubweg, Krs. Passau
Staatsangehörigkeit:	deutsch
Familienstand:	verheiratet
Eltern:	Josef Schatt, Gast- und Landwirt, und Kreszenz Schatt, geb. Schwarz

2. Schulbildung

1954—58	Volksschule Geltolfing
1958—67	Ludwigsgymnasium Straubing — Abitur
1967—73	Universität München — Staatsexamen Medizin

3. Berufstätigkeit

Medizinalassistentenzeit an der Medizinischen Poliklinik der Universität München und am Krankenhaus Bogen —
Approbation 7. 9. 1974
Assistent an der inneren Abteilung des Krankenhauses Bogen
7. 1. 75—31. 3. 76 Grundwehrdienst
Seit 1. 4. 76 Assistent an der inneren Abteilung des Krankenhauses Bogen.

